

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Шабалина Дмитрия Андреевича «Синтез труднодоступных пиррольных систем с участием ацетиленов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Производные пиррола обладают большим разнообразием практически полезных свойств. В связи с этим исследования, направленные на разработку новых удобных методов синтеза органических соединений с пиррольными фрагментами, являются весьма актуальными.

Диссертационная работа Д.А. Шабалина посвящена развитию новых синтетических подходов к малоисследованным классам производных пиррола. Большинство изученных превращений основывается на использовании ацетиленов в качестве исходных веществ.

Диссертация изложена на 150 страницах и состоит из введения, трех глав, выводов, перечня условных сокращений и списка цитируемой литературы (156 наименований).

Первая глава диссертационной работы представляет собой обзор литературных данных, в котором обобщены существующие методы синтеза труднодоступных пиррольных систем. В частности, рассматриваются известные синтетические подходы к *3H*-пирролам. Отмечается, что низкая термодинамическая стабильность этих неароматических соединений вызывает определенные сложности протекания реакций их образования и выделения из реакционной смеси. Однако по этой же причине *3H*-пирролы являются более реакционноспособными и обладают высоким синтетическим потенциалом в сравнении с ароматическими пирролами.

Д.А. Шабалин детально анализирует литературные данные о получении *3H*-пирролов: модификацию *1H*-пирролов, а также построение пиррольного кольца путем формирования одной, двух и трех связей. Имеющиеся в литературе примеры синтеза *3H*-пирролов не носят общего

характера и зачастую базируются на труднодоступных и высокофункционализированных реагентах. В связи с этим автор намечает важную задачу разработки общей методологии синтеза 3*H*-пирролов с использованием реакции ацетиленов с кетоксимами в суперосновных средах.

Отдельный раздел главы 1 диссертационной работы Д.А. Шабалина посвящен рассмотрению пиррольных аналогов стильбенов – 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов, которые перспективны в качестве биологически активных веществ и соединений с нелинейно-оптическими свойствами. В диссертации рассматриваются, например, такие способы получения этих соединений, как кросс-сочетание, синтезы на основе оксиранов, нуклеофильное присоединение пиррола и его бензпроизводных к фенилацетиленам. Следует отметить высокую актуальность разработки удобного общего подхода к синтезу 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов, учитывая, что в литературе имеются лишь некоторые примеры получения пиррольных аналогов стильбенов.

В главе 1 Д.А. Шабалин также систематизировал известные сведения о синтезе дипирролов, в которых гетероциклы разделены сопряженными блоками, в том числе гетероциклическими системами. Эти соединения могут служить перспективными предшественниками для получения сенсоров, биологически активных веществ и полупроводников. В диссертационной работе показано большое многообразие известных дипирролов этого типа, в том числе имеются примеры соединений с тетразиновым спейсером, на которых автор сделал акцент в собственных исследованиях.

Вторая глава диссертационной работы содержит описание и анализ основных результатов, полученных автором в области синтеза производных пиррола.

Значительное внимание Д.А. Шабалин уделил оптимизации условий получения 3*H*-пирролов с целью разработки общего метода их синтеза по реакции Трофимова из ацетилена и кетоксимов, содержащих только одну С-Н связь в α -положении к оксимной функции.

Детальная оптимизация метода получения 3*H*-пирролов проведена на примере реакции изопропилфенилкетоксима путем варьирования природы суперосновной системы (ДМСО-основание), мольного соотношения кетоксим : основание, сорастворителей, концентраций реагентов и продолжительности процесса. Автором показано, что наиболее оптимальной является система с двумя жидкими фазами (КОН/ДМСО/*n*-гексан) при мольном соотношении кетоксим : КОН = 2 : 1. Невысокий выход 3,3-диметил-2-фенил-3*H*-пиррола в диссертации объясняется его конверсией в соответствующий гидроксипирролин (2-гидрокси-4,4-диметил-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол) в результате присоединения воды в процессе хроматографической очистки.

Оптимальные условия, найденные автором, были использованы для синтеза ряда 3*H*-пирролов (10 соединений) с различными заместителями в положениях 2 и 3. При этом для 6 соединений достигнуты выходы 26-36%, а в случае стерически затрудненных целевых продуктов вместо них были выделены 5-винилоксихипирролины, которые затем при нагревании были переведены в соответствующие 3*H*-пирролы.

Д.А. Шабалин оценил термодинамические характеристики 3*H*-пирролов с помощью неэмпирических квантовохимических расчетов. Показано, что ароматические 1*H*-пирролы термодинамически существенно стабильнее соответствующих неароматических 3*H*-пирролов, что обуславливает повышенную реакционную способность последних.

Автором изучены интермедиаты реакции получения 3*H*-пирролов из кетоксимов и ацетилена. Обнаружено, что, в отличие от классической реакции Трофимова, превращение промежуточных 5-гидроксипирролинов в 3*H*-пирролы происходит только после винилирования гидроксильной группы. В работе это подтверждено как экспериментально, так и с применением методов квантовой химии. Дополнительным доказательством предполагаемого пути образования 3*H*-пирролов служит образование

минорных продуктов: 1-винилпирролидона, азиридирилпирролина и этинилпирролинов.

Широкие синтетические возможности суперосновной среды ДМСО-КОН продемонстрированы автором на примере синтеза большого ряда пиррольных аналогов стильбенов по реакции нуклеофильного присоединения пирролов к различным арил(гетарил)ацетиленам.

Д.А. Шабалиным установлено, что продукты присоединения первоначально образуются в виде *Z*-изомеров, которые при нагревании в процессе синтеза частично переходят в более термодинамически стабильные *E*-изомеры. Изучение спектроскопических и фотофизических свойств 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов показало, что они претерпевают фотоизомеризацию *E/Z*, а также фотоциклизацию до пирроло[2,1-*a*]изохинолина при УФ-облучении. Найденные особенности свойств стирильных производных пиррола делают их перспективными для создания молекулярных переключателей и сенсоров.

При исследовании [4+2]-циклоприсоединения арилацетиленов к 3,6-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4,5-тетразину автором получены замещенные 3,6-ди(пиррол-2-ил)пиридазины, содержащие ароматический радикал в положении 4 пиридазинового гетероцикла. Показано, что реакция не протекает в отсутствие гидроксида щелочного металла, который, как предполагает автор, приводит к образованию промежуточного высоко нуклеофильного анионного аддукта. Далее этот аддукт легко взаимодействует с ацетиленами с экструзией молекулы азота, что приводит к формированию пиридазинового цикла. Предложен также альтернативный путь протекания реакции через образование ацетиленид-аниона. Реализуемость такого пути Д.А. Шабалин подтверждает результатами квантовохимических расчетов энергий граничных орбиталей тетразина и ацетиленид-иона. Обнаруженное автором [4+2]-циклоприсоединение ацетиленов к 3,6-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4,5-тетразину является первым

примером основного катализа в реакции гетеродиеновой конденсации с обращенными электронными требованиями.

В завершающем разделе главы 2 приводится описание исследований автора, касающихся синтеза пирроло-триазольных ансамблей из пиррол-2-карбонитрилов и гидразина. Наряду с ожидаемыми производными тетразина, в реакции образуются ранее неизвестные 4-амино-3,5-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазолы. В работе найдены условия синтеза, приводящие к преимущественному образованию этих продуктов с выходами 51-86%.

Дипирролы с гетероциклическими спейсерами, синтезированные Д.А. Шабалиным, могут использоваться как лиганды для получения комплексов и супрамолекул, электропроводящих полимеров.

В третьей главе диссертационной работы приводятся необходимые экспериментальные подробности исследований, выполненных Д.А. Шабалиным. В работе использованы современные приборы и оборудование, реактивы необходимой степени чистоты. Состав и структура полученных соединений подтверждены ИК-, ЯМР-, масс-спектрами, элементным анализом.

Выводы диссертационной работы научно обоснованы и не вызывают сомнений. Результаты в достаточной мере опубликованы в печати и представлены в докладах на конференциях. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

При общей положительной оценке работы считаю целесообразным сделать следующие замечания.

1. В работе не отмечается, делались ли попытки выделить 3*H*-пирролы другими способами, кроме хроматографической очистки, приводящей к частичной конверсии целевых продуктов в производные 5-гидрокси-пирролина.
2. Автор не указывает причины диастереоселективности образования азиридилилпирролина **12**. Симметрия C_{2v} предполагаемого интермедиата Б (схема 2.12) обуславливала бы равновероятное

образование двух оптических антиподов полупродукта В при транс-присоединении ацетилена.

3. Структура продукта фотоциклизации – пирроло[2,1-*a*]изохинолина в работе подтверждена лишь на основе электронного спектра.

Отмеченные недостатки не являются принципиальными. Работа обладает высокой научной новизной, практической значимостью, вносит существенный вклад в химию гетероциклических соединений и производных ацетилена.

Таким образом, диссертационная работа Д.А. Шабалина является завершенным исследованием, содержание которого соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор

Профессор кафедры

биотехнологии и органической химии

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский

Томский политехнический университет»

634050 г. Томск, пр. Ленина, 30

Тел. (3822) 56-38-61, e-mail: aikh1@tpu.ru



Андрей Иванович Хлебников

5 июня 2015 г.

Подпись А.И. Хлебникова заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГАОУ ВО НИ ТПУ



О.А. Анянзева