

## Отзыв

**официального оппонента на диссертационную работу Гоцко Максима Дмитриевича «Некаталитическое кросс-сочетание пирролов с галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия**

**Актуальность работы:** Диссертационная работа М.Д. Гоцко посвящена одной из актуальных задач гетероциклической химии – разработке методов синтеза и исследованию синтетического потенциала функциональнозамещенных пирролов, в частности, 2-этинилпирролов.

В химии гетероциклов есть ряд ключевых соединений, интерес к которым стимулируется их востребованностью в медицине, электронике, сельском хозяйстве. Типичным примером в этом отношении можно считать производные пиррола. В связи с этим функционализация пирролов остается актуальной задачей. Одним из универсальных типов реакционноспособных носителей пиррольного фрагмента, пригодных для различных целей органического синтеза, являются их этинильные производные. Присутствие в пиррольном ядре ацетиленовой функции определяет их значимость как высоко реакционноспособных строительных блоков многоцелевого назначения.

Поэтому сейчас значительные усилия исследователей направляются на разработку эффективных методов синтеза этинилпирролов. Наиболее распространенный среди них – кросс-сочетание галогенпирролов с терминальными ацетиленами в присутствии палладиевых комплексов, галогенидов меди и оснований (реакция Соногаширы). Однако этот метод непригоден для получения этинилпирролов с акцепторными заместителями при тройной связи. В то же время наличие таких заместителей у тройной связи существенно повышает ее электрофильность, что позволяет осуществлять характерные для ацетиленов реакции нуклеофильного

присоединения в мягких условиях, часто количественно и стереоселективно, не используя катализаторы и сверхосновные реагенты.

Открытие и систематическая разработка в Иркутском институте химии некаталитической реакции кросс-сочетания нефункционализированных пирролов и индолов с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов сделала легко доступными 2-этинилпирролы с ацильными и сложноэфирными заместителями при тройной связи. Однако потенциал этого концептуально нового типа этинилирования пиррольного кольца далеко не исчерпан: не получены этинилпирролы с другими акцепторными функциями при тройной связи, не исследовано поведение в этой реакции пирролов с заместителями, не являющимися алкильными или арильными группами. Поэтому актуальность задачи, связанной с дальнейшим развитием этой реакции, не оставляет никаких сомнений. В ходе выполнения диссертационной работы Максимом Дмитриевичем Гоцко были полностью решены поставленные задачи и получены сведения, имеющие важное значение для химии пиррола и ацетиленовых соединений.

Форма обсуждаемого исследования, изложенного на 180 страницах, традиционна: состоит из введения, литературного обзора и двух глав, в которых обсуждаются результаты собственных исследований автора, а также приводятся экспериментальные методики. Диссертация завершается выводами и списком литературы из 286 наименований. Литературный обзор, содержащий сведения о реакциях пирролов, фуранов и тиофенов с галогенацетиленами, написан хорошим языком, читается легко и с интересом. Этот раздел диссертации не только знакомит читателя с положением дел в обсуждаемой области синтетической органической химии, но и определяет мотивацию исследований диссертанта, логично подводя читателя к формулировке цели работы.

**Научная новизна и практическая значимость работы:** Наиболее важным достижением диссертационной работы является создание

эффективных методов синтеза ранее неизвестных С-этинилпирролов с акцепторными (формильным, ацетильным, трифторацетильным, ароильным, гетероароильными, диалкоксифосфорильными) заместителями при тройной связи на основе некаталитической реакции кросс-сочетания пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде оксида алюминия или карбоната калия.

Впервые реакция некаталитического твердофазного этинилирования распространена на такой важный класс пиррольных соединений, как дипиррометаны, в том числе с СН-CF<sub>3</sub>-спейсерами. В результате их реакции с ацилбромацетиленами в среде твердых Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и последующими окислением и комплексообразованием образующихся 2-ацилэтинилдипиррометанов получены *мезо*-CF<sub>3</sub>-флуорофоры BODIPY с ацилэтинильными заместителями в положении 3 диазаиндаценового каркаса, флуоресцирующие в длинноволновой области (628–663 нм) с высоким квантовым выходом (0.79–0.93).

При этинилировании дипиррометана с тиофеновым заместителем бромбензоилацетиленом в среде твердого оксида алюминия автором впервые зафиксировано прямое некаталитическое введение ацетиленового заместителя в тиофеновое кольцо.

Прямое некаталитическое введение ацетиленового заместителя в фурановое кольцо обнаружено автором при этинилировании 2-(фуран-2-ил)пиррола ацилбромацетиленами в среде твердого оксида алюминия. Эти результаты, а именно этинилирование тиофенового и фуранового колец, очень важны, поскольку открывают новые перспективы направленного синтеза различных этинилированных пятичленных ароматических гетероциклов.

Максимом Дмитриевичем разработан эффективный подход к синтезу ранее неизвестных 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов – перспективных строительных блоков для получения стабильных органических радикалов и полирадикалов, – включающий ацетальную защиту альдегидной группы

пиррол-2-карбальдегидов, введение ацилэтинильной группы в пиррольное кольцо кросс-сочетанием с ацилбромацетиленами и последующее снятие защиты.

В работе обсуждаются результаты, полученные при исследовании реакции пирролов с бромтрифторацетилацетиленом в среде твердого  $Al_2O_3$ , которая протекает, в зависимости от заместителя при атоме азота, по двум различным направлениям: в то время как N-винилпирролы образуют соответствующие этинилпирролы, NH-пирролы присоединяются к тройной связи, приводя исключительно к *E*-2-(1-бром-2-трифторацетилэтинил)пирролам. Автором на основании данных ЯМР  $^1H$  и квантово-химических расчетов показано, что реакция зависит от внутримолекулярной водородной связи между NH- и карбонильной группами.

Важные результаты получены диссертантом при исследовании синтетического потенциала новых функционализированных этинилпирролов. Им разработан высокоэффективный подход к функционализированным пиррол-изоксазольным ансамблям, основанный на нуклеофильном присоединении гидроксиламина к синтезированным C-этинилпирролам. Этот подход позволяет из одних и тех же исходных веществ в зависимости от кислотности среды получать либо 3-, либо 5-изоксазолы – новые семейства фармакофорных соединений, перспективные для поиска лекарственных препаратов.

Таким образом, научная новизна диссертационной работы М.Д. Гоцко очевидна. Автором внесен заметный вклад в химию функционализированных 2-этинилпирролов.

Достоверность и новизна основных выводов диссертации не вызывает сомнения. Они базируются на большом объеме экспериментальных данных, хорошо воспроизводимых и согласующихся между собой. Индивидуальность и структура полученных соединений подтверждены данными

рентгеноструктурного анализа, ИК-, масс-спектрографии и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , элементным анализом.

Диссертационная работа весьма тщательно выполнена, претензий по существу к ней нет; имеется несколько незначительных замечаний дискуссионного характера.

1. Правомерно ли использование выражение « *в среде* твердых оксида алюминия или карбоната калия». Может быть лучше говорить «*на поверхности*» твердых оксида алюминия или карбоната калия»
2. Ранее в этом коллективе было показано, что реакция пирролов с галогенацетиленами эффективно осуществляется на целом ряде оксидов, например, на оксидах цинка, бария, магния, кальция. Максим Дмитриевич же для проведения своих исследований выбрал только оксид алюминия и карбонат калия. Хотелось бы узнать, почему он ограничился только этими средами.
3. Автор объясняет экспериментальное соотношение изомеров, образующихся в результате этинилирования 2-(фуран-2-ил)пирролов с ацилбромацетиленами, более низким значением потенциала ионизации пиррольного кольца (8.09 eV) по сравнению с потенциалом ионизации фуранового кольца (8.69 eV). Однако это объяснение не согласуется с отсутствием продуктов этинилирования тиофенового кольца, имеющего практически такой же (8.72 eV) потенциал ионизации.

Однако эти замечания имеют в значительной мере формальный характер и никоим образом не снижают достоинств представленной работы.

К соискателю имеются следующие вопросы:

1. Исключено ли этинилирование пиррола в положение 3?
2. Какая конформация более выгодна для соединения 3а? С карбонильным кислородом приближенным к NH-группе или удаленным от нее?
3. Возможна ли внутримолекулярная гетероциклизация соединений 35а-с?

По теме диссертации опубликовано 5 статей в международных журналах. Основные результаты работы были представлены на 4-х

конференциях. Содержание диссертационной работы хорошо отражено в автореферате и публикациях.

По объему выполненной работы, ее научному уровню, актуальности научной новизне и значимости результатов диссертационная работа Гоцко М.Д. является научно-квалификационной работой, представляющей значительный теоретический и практический интерес, и **отвечает всем требованиям**, предъявляемым к диссертациям, представляемым на соискание ученой степени кандидата химических наук, и **соответствует требованиям пункта 9** «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Автор работы, **Гоцко Максим Дмитриевич**, несомненно, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Профессор кафедры теоретической и прикладной химии

Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего

образования «Южно-Уральский

государственный университет»

(национальный исследовательский университет)

ФГАОУ ВО «ЮУрГУ» (НИУ),

доктор химических наук, профессор

Ким Дмитрий Гымнанович

e-mail: kim\_dg48@mail.ru

Тел.: (351) 267-95-70

Почтовый адрес: 454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 76

16 ноября 2016 г.

Подпись Д.Г. Кима заверяю:

