

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу

**ГОЦКО Максима Дмитриевича**

«Некаталитическое кросс-сочетание пирролов с галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов: новые возможности», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа М.Д.Гоцко посвящена изучению реакции некаталитического кросс-сочетания пирролов с галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов с целью получения функционализированных пирролов. Производные пиррола являются структурными элементами многих природных соединений, широко используются в органическом синтезе, в том числе в синтезе лекарственных препаратов. Актуальность этого исследования, направленного на поиск новых методов синтеза функционализированных пирролов – перспективных соединений в тонком органическом синтезе и медицинской химии, не вызывает сомнений. Следует также отметить, что химия гетероциклических соединений является одной из активно развивающейся областью органической химии, ведется поиск простых и эффективных методов их синтеза, в том числе их функциональных производных.

Диссертационная работа Гоцко М.Д. изложена на 180 страницах и состоит из введения (4 стр.), литературного обзора (Глава 1, 30 стр., содержащего Заключение по приведенному в обзоре материалу), обсуждения полученных результатов (Глава 2, 53 стр.), методических подробностей (Глава 3, 53 стр., в которой приведены экспериментальные подробности), выводов (2 стр.), списка цитируемой литературы, включающий 286 наименования зарубежных и отечественных авторов (34 стр.).

В литературном обзоре, который соответствует теме проведенного исследования, обобщены данные по реакции пирролов, фуранов и тиофенов с галогенацетиленами. В «Заключении» по литературному обзору Гоцко М.Д. делает вполне закономерный вывод, что «приведенный в обзоре материал свидетельствует о важности реакций пирролов, фуранов, тиофенов и их производных с галогенацетиленами». Следует отметить и приведение литературных данных в каждом разделе по существу, что вполне обосновано и делает работу более привлекательной.

В главе 2 приведены результаты, полученные Максимом Дмитриевичем. Так, установлено, что реакция этинилирования 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2-ил)пирролов ацилбромацетиленами протекает в среде оксида алюминия. Ранее реакция этинилирования 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2-ил)пирролов ацилбромацетиленами не изучалась. При этом было отмечено, что этинилирование 2-(фуран-2-ил)пирролов преимущественно протекает, как и ожидалось, с участием пиррольного кольца, однако были выделены и минорные

продукты этилирования с участием фуранового кольца. Это - первый пример участия фуранового кольца в реакции этилирования. Отмечается, что реакция этилирования 2-(фуран-2-ил)пирролов протекает и при использовании других оксидов и солей металлов, таких как MgO, CaO, BaO, ZnO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при этом соотношение между соединениями этилирования с участием пиррольного и фуранового кольца сохраняется. В отличие от 2-(фуран-2-ил)пирролов, 2-(тиофен-2-ил)пирролы в реакции с ацилбромацетиленами в среде оксида алюминия дают только продукты этилирования с участием пиррольного кольца. Продукты присоединения 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2-ил)пирролов по тройной связи ацилбромацетиленов были выделены с небольшими выходами для N-H пирролов, в то время как для N-винилпирролов продукты присоединения не фиксировались.

Предложен подход к синтезу *мезо*-CF<sub>3</sub>-BODIPY с ацилэтилильными заместителями. Найдено, что ацилэтилирование фенилзамещенного дипиррометана позволяет получать продукты этилирования с хорошим выходом, в то время как для получения тиенилзамещенного дипиррометана потребовалось предварительного получения N-триметилсилилзамещенных пирролов. Этот подход позволил получить тиенилзамещенные ацилэтилированные дипиррометаны, при получении которых происходило отщепление триметилсилильных групп. Целевые ацилэтилированные *мезо*-CF<sub>3</sub>-BODIPY были получены окислением дипиррометанов в соответствующие дипиррометены с последующим комплексообразованием с эфиром трехфтористого бора. Показано, что на основе ацилэтилированных *мезо*-CF<sub>3</sub>-BODIPY возможно получение их функциональных производных. Так, исходя из бензоилэтилдипиррометана был получен соответствующий пиразол, из которого синтезирован фенилпиразолил *мезо*-CF<sub>3</sub>-BODIPY. Установлено, что полученные замещенные *мезо*-CF<sub>3</sub>-BODIPY флуоресцируют в красной области с высокими квантовыми выходами.

Важным является предложенный подход к синтезу 5-ацилэтилпиррол-2-карбальдегидов, основанный на реакции ацилэтилирования ацеталей пирролкарбальдегидов в среде оксида алюминия с последующим снятием защитной группы. Отмечено, что вместо оксида алюминия может быть использован карбонат калия, при этом целевые продукты получены с меньшими выходами. Для одного из пирролальдегидов приведены данные PCA.

Установлено, что замещенные пропиоальдегиды образуются при кросс-сочетании пирролов с иодпропиоальдегидами в среде карбоната калия без образования продуктов присоединения исходного пиррола к целевому продукту, что наблюдалось при использовании оксида алюминия. Для подтверждения схемы реакции с образованием ион-радикальной пары был осуществлен ЭПР-мониторинг реакции. Следует отметить, что был

получен 5-формилпропиолаальдегид исходя из реакции формилэтинирования ацеталя N-этилпиррола с последующим снятием защитной группы.

Достаточно большой раздел посвящен реакции кросс-сочетания N-винил- и N-H пирролов с бромтрифторацетилацетиленом. Установлено, что ожидаемый продукт этинирования образуется только с N-винилпирролами, в то время как с NH-пирролом образуются продукты присоединения: E-2-(1-бром-2-трифторацетилэтил)пирролы. Этому результату дается объяснение, в том числе, основанное на стерическом отталкивании N-винильной группы и трифторацетильного заместителя. Однако NH-пирролы с бромацетилацетиленом дают ожидаемые продукты этинирования. Показано, что продукты этинирования N-винилпирролов претерпевают элиминирование трифторацетильной группы как при контакте с оксидом алюминия, так и при хроматографировании на оксиде алюминия. Как оказалось, эти соединения менее устойчивы, чем продукты присоединения.

Осуществлено этинирование пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде оксида алюминия и карбоната калия как для NH-, так и N-винилпирролов, при этом в эту реакцию не вступают 2-фенил-, 2-фурил- и 2-тиенилпирролы. Кроме этого, продукты присоединения не были выделены, но были получены соединения «формального» присоединения пирролов к продуктам этинирования, так как было установлено, что такая реакция не происходит. Нельзя исключить, как это было предложено, что 2,2-бис(пиррол-2-ил)винилфосфонаты образуются в результате двойного нуклеофильного замещения атомов хлора в промежуточно образующихся диалкил-2,2-дихлорвинилфосфонатах.

Получен ряд известных 2-(ацилэтинил)тетрагидроиндолов и изучена их реакция с гидросиламином. Найдено, что результат реакции 2-(ацилэтинил)тетрагидроиндолов с гидросиламином зависит от pH реакционной среды. Так, взаимодействие ацетата гидросиламина, образующегося при обработке гидрохлорида гидросиламина ацетатом натрия, приводит к образованию 3-(тетрагидроиндол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-олов. Взаимодействие же свободного гидросиламина, образующегося при обработке гидрохлорида гидросиламина гидроксидом натрия, приводит к образованию 5-(тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолов. Предложено объяснение такому результату. В случае же индолилзамещенных пропионатов реакция с гидросиламином, независимо от кислотности среды, приводит к 5-оксо-3-изоксазолинам. Показано, что 3-(тетрагидроиндол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-олы легко ароматизируются в присутствии кислот, например, *m*-толуолсульфокислоты. Однако в этих условиях для N-винил 5-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ола происходит девинилирование и найдено, что процесс девинили-

рования можно избежать, используя нагревание N-винил 5-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ола в водном метаноле в присутствии карбоната натрия.

Экспериментальная часть содержит достаточно подробное описание всех синтетических методик и спектральных характеристик соединений, использованных для доказательства структуры и основанных на применении современных физико-химических методов исследования.

Таким образом, выполнен большой объем научных исследований, выявлены определенные закономерности исследуемых реакций, достоверность и новизна полученных результатов не вызывает сомнений. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ ) с использованием методики записи 2D спектров, ИК-спектроскопии, метод РСА для установления строения пиррол-2-карбальдегида, масс-спектроскопии. Проведен ЭПР-мониторинг реакции формилэтинилирования N-винил пиррола. Полученные результаты представляют научный и практический интерес. По материалам диссертационной работы опубликованы 5 статей (две статьи в *Tetrahedron*, статья в *Tetrahedron Letters*, статья в *Synthetic Communications* и статья в *Journal of Fluorine Chemistry*). Материалы диссертационной работы М.Д.Гоцко прошли апробацию на 5 конференциях, в том числе с международным участием.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе М.Д.Гоцко нет. Однако имеются замечания и вопросы по представленным результатам. Объем диссертационной работы большой, поэтому не обошлось без опечаток и допущенных неточностей. Некоторые опечатки настолько понятны, что на них можно не акцентировать внимание. Тем не менее, в табл. 3 (стр. 52) соединение **12f** указано под номером **13f**; в табл. 7 (стр. 64) соединение **27j** приведено без винильной группы; в табл. 11 (стр. 78) в структуре **43d** вместо метильных групп приведены этильные группы; соединение **27c** (стр. 93) указано под номером **29c**; в заголовке (стр. 122) вместо соединений **34a-c** указаны соединения **34a-f**. Из главы обсуждения результатов следует, что соединения **6a,b** выделены в виде E-изомеров, а не Z-изомеров, как это приведено в экспериментальной части (стр. 95, 102). Не обошлось без ошибок и с приведением литературных ссылок. Так, в ссылке [228] не совпадают авторы и название статьи (стр. 173).

На мой взгляд, использованы неудачные выражения: а) «...более легкой делокализации электрона...» (стр. 47); б) «...реакционная последовательность...» (стр. 48). Видимо, правильнее было бы написать: последовательность реакций; в) вряд ли реакцию гидроксилamina с ацилэтинилированными тетрагидроиндолами можно рассматривать как реакцию циклоприсоединения (стр. 146, вывод 9).

Есть замечания по оформлению диссертационной работы. Обозначенная делокали-зация положительного заряда не должна затрагивать  $sp^3$  углеродный атом (стр. 42, 65). Если указано значение R для указанной реакции, то в структурах полученных соединений должно быть его значение (стр. 38). Непонятно, почему структура **B** в скобках на стр. 32 является положительно заряженной. Желательно было бы привести ссылку(и) на получение описанных в литературе соединений **49a-j** при обсуждении результатов (стр. 84), тем более, что соответствующие ссылки даются в экспериментальной части. Для описанных соединений **49a-j** приводятся данные ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ , ИК-спектров, данные элементного анализа, но не приводятся для сравнения литературные данные по т.пл. (стр. 131 – 134). Для ряда соединений приведены только данные ЯМР  $^1H$ , других же данных подтверждающих приведенное строение нет, например, для соединения **4a** (стр. 96), **4b** и **4c** (стр. 97), **15b** (стр. 105), **40** (стр. 126), **45** (стр. 131), **51f** (стр. 140). Для соединения **14** приведены ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ , ИК-спектр, но нет данных элементного анализа или данных масс-спектра. Следует обратить внимание на точность цифр, приводимых для используемых веществ. Например, если взяли 1 г исходного, то, почему целевое соединение выделили с точностью до тысячных долей грамма в количестве 1.376 г (стр. 104). В «Списке литературы» встречаются полные названия журналов, а не их сокращенные названия (ссылки [37], [46], [64], [65], [103], [113] и др.). Не могу согласиться с утверждением, что «... причиной низкой скорости реакции... является сильный электроноакцепторный эффект  $CF_3$ -группы...», так как  $CF_3$ -группа непосредственно не присоединена к пиррольному кольцу (стр. 49). Не понятен смысл приведения цвиттер-иона **B** в схеме 2.5.3 (стр. 72), так как эта структура по существу является резонансной структурой целевых соединений **35**. В связи с этим, нельзя согласиться с тем, что «... одной из ключевых стадий реакции 1*H*-пирролов... с бромтрифтор-ацетилацетиленом является переход цвиттер-иона **A** в цвиттер-ион **B**» (стр. 74). В схеме 2.7.1 (стр. 87 и в автореферате) в нижней левой структуре допущена ошибка, так приведена енольная форма  $\beta$ -гидроксиламинокетона, который в этой реакции не образуется. Можно было привести образование оксима 1,3-дикетона, который циклизуется в 5-гидрокси-2-изоксазолин. На мой взгляд, нельзя исключить образование соединения **28a** в результате присоединения к соединению **27a** исходного пиррола **26a** (стр. 62).

Все высказанные замечания и вопросы не снижают общей положительной оценки выполненной М.Д.Гоцко работы и не носят принципиального характера. Результаты проведенного исследования важны не только в фундаментальном плане для химии ацетиленовых соединений пиррола, но, несомненно, имеют практическую значимость. Получен большой ряд функционализированных пирролов, которые могут быть исходными соеди-

нениями в синтезе гетероциклических соединений, в том числе, для получения новых лекарственных препаратов.

Полученные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органической химии УНЦ РАН (г. Уфа), Институте органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте физической органической химии Ростова-на-Дону и в других организациях, где проводятся исследования по синтезу и изучению свойств гетероциклических соединений, в том числе по использованию функционализированных пирролов.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации. Рецензируемая диссертационная работа М.Д.Гоцко является научно-квалификационной и по своей актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24 сентября 2013 г. № 842, а ГОЦКО Максим Дмитриевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук, доцент,  
главный научный сотрудник лаборатории  
промежуточных продуктов

Тихонов Алексей Яковлевич

ФГБУН Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
Новосибирск, 630090  
пр. Академика Лаврентьева, 9,  
тел.: 8(383) 330-88-67  
e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

01 декабря 2016 г.

Подпись д.х.н., доцента, гнс Тихонова А.Я. заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Бредихин Р.А.