

«УТВЕРЖДАЮ»

ректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Казанский  
государственный медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации



профессор Д. М. н. А. С. Созинов

«...» ноября 2021 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Устименко Юлии Павловны «Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

### **Актуальность темы исследования**

Терпеновые соединения представляют собой особую группу интересных во многих отношениях вторичных метаболитов растений. Широкое распространение терпенов в природе и их лёгкая доступность позволяют рассчитывать на них как на удобные исходные вещества в органическом синтезе. Особый интерес на протяжении многих лет прикован к разработке методов синтеза гетероатомных производных природных терпенов – и азотсодержащих производных в том числе, поскольку соединения такого типа представляют интерес как биологически активные вещества, лиганды для энантиоселективного металлокомплексного катализа и для создания хиральных люминесцентных материалов, реагенты для расщепления рацематов и хироспецифического анализа, полупродукты для тонкого органического синтеза. Одним из самых распространённых монотерпеновых углеводородов является  $\alpha$ -пинен, который выделяется из продуктов переработки растительного сырья и представляет собой один из самых перспективных исходных соединений для построения молекул новых производных различного назначения. Среди синтетических производных пинанового ряда особый интерес прикован к так называемым пинопиридинам – группе разнообразных по структуре соединений, в молекулах которых пиридиновый цикл аннелирован с пинановым или нопинановым остовом. В этой связи, работа Ю. П. Устименко по синтезу новых производных этого ряда является чрезвычайно актуальной.

Работа Ю. П. Устименко выполнялась в соответствии с планами НИР Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) по Приоритетному направлению V.44 «Фундаментальные основы химии» в рамках бюджетного проекта

V.44.5.8.(0302-2016-0002) «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами». Об актуальности исследования свидетельствует также поддержка работы грантами Российского научного фонда ((№ 18-73-00148) и Российского фонда фундаментальных исследований (№ 17-43-540857, № 18-33-00243 и № 19-33-50081).

### **Общая структура диссертации**

Диссертационная работа (121 стр.) имеет традиционную структуру и включает Список сокращений, Введение, Литературный обзор, Обсуждение результатов, Экспериментальную часть, Выводы, Список литературы и Приложения.

**Литературный обзор** (39 стр., 62 ссылки, большая часть которых – на работы последних 10 лет) посвящён анализу литературных данных о синтезе пиразолопиридинов, пиридиновых производных с использованием реакций C–N активации, а также рассматривается модификация 4,5-диазафлуоренона. Обзор написан хорошим языком, легко читается, отлично структурирован и представлен в логичной форме для целей, поставленных в диссертационном исследовании. В завершении анализа литературных данных диссертант делает заключение о важности разработки новых методов синтеза хиральных конденсированных пиридинов ряда пиразолопиридинов, пинопиридиново и пинодиазафлуоренов.

**Основное содержание диссертации** изложено в главе «Обсуждение результатов» (33 стр.), которая состоит из трёх разделов. В разделе «Пиразоло[3,4-*b*]пиридины» обсуждается синтез новых пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, конденсированных с ядром нопинана, оптимизация условий их получения и изучение возможности рацемизации, строение синтезированных соединений и их комплексообразующие свойства.

В разделе «Использование каталитических реакций C–N активации в синтезе пинопиридинов» приводится описание (1) синтеза пинопиридинов из оксима пинокарвона и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона и установление строения молекул полученных нопинан-аннелированных пиридинов, (2) синтез пинопиридинов из O-метилового эфира оксима пинокарвона и арилалкенов с использованием палладиевого катализатора, а также подбор условий для синтеза нопинан-аннелированных пиридинов и установление строения их молекул, (3) палладий-катализируемой реакция кросс-сочетания оксима пинокарвона и арилиодидов с обсуждением процедур оптимизация арилирования оксима пинокарвона, строения молекул получаемых соединений и механизм реакции кросс-сочетания метилового эфира оксима пинокарвона с арилиодидами, которое сопровождается новой необычной перегруппировкой пинанового остова.

**Экспериментальная часть** (24 стр.) выполнена на очень высоком научном уровне с привлечением всех необходимых современных средств проведения химических экспериментов, анализа получаемых смесей и их разделения, а также методов физико-химического и спектрального анализа органических соединений.

**Достоверность полученных диссертантом данных сомнений не вызывает.** Методики синтеза, выделения и очистки новых веществ подробно описаны, что должно гарантировать их воспроизводимость. Новые вещества тщательно характеризованы

необходимым набором физико-химических данных (температуры плавления кристаллических соединений, величины удельного вращения оптически активных веществ, параметры удерживания в условиях тонкослойной хроматографии, данные элементного анализа методом масс-спектрометрии высокого разрешения. ИК- и УФ-спектры, спектры флуоресценции, спектры ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ , данные рентгеноструктурного анализа).

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость**

Ю. П. Устименко выполнила обширное исследование, которое можно разделить на несколько направлений: синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, синтез пинопиридинов на базе каталитических реакций C–H активации с использованием катализатора Уилкинсона и палладиевых катализаторов, изучение палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания оксима пинокарвона и арилиодидов, синтез хиральных спиро-дипинодиазофлуоренов. Автором проделана большая работа по синтезу и изучению структуры новой группы нопинан-аннелированных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов – перспективных хиральных лигандов для координационной химии, получению пинопиридинов конденсацией оксима пинокарвона с алкинами в присутствии катализатора Уилкинсона, синтезу пинопиридинов конденсацией *O*-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами в присутствии палладиевых катализаторов, по изучению палладий-катализируемого кросс-сочетания *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами и необычной перегруппировки пинанового фрагмента с образованием арилзамещённых тетраметилциклогексадиенов, по разработке методов сборки новых хиральных спироциклических соединений, построенных из фрагментов дипинодиазофлуорена и замещённых ксантенов. Фундаментальная ценность работы заключается в разработке новых методов синтеза хиральных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе  $\alpha$ -пинена, одного из самых распространённых продуктов возобновляемого растительного сырья. Практическая ценность заключается в разработке методик синтеза новых хиральных нопинан-аннелированных пиридинов, которые представляют большой интерес в качестве хиральных полидентатных лигандов для построения перспективных катализаторов асимметрического органического синтеза.

### **Апробация работы и публикации**

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 8 сообщений в виде тезисов докладов на международных и российских конференциях. Все статьи опубликованы в журналах, индексируемых поисковой интернет-платформой «Сеть науки» (Web of Science — WoS). Содержание диссертации полностью отражено в представленных публикациях. Автореферат диссертации адекватно отражает содержание диссертации.

## Замечания

Работа Ю.П. Устименко выполнена на высоком уровне, аккуратно оформлена, материал чётко и аргументировано изложен. В работе отсутствуют принципиальные ошибки и недостатки. Вместе с тем, при внимательном прочтении текста диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы и замечания, а именно:

1. В обсуждении (стр. 59) написано "Рацемизация происходит на этапе синтеза оксима пинокарвона", однако не совсем ясно, как именно это происходит. Скорее всего, имеется в виду не "рацемизация" как процесс превращения одного энантиомера в другой с образованием смеси, а потеря оптической активности (энантиомерной чистоты) за счёт того, что чистый энантиомер и рацемическая смесь ведут себя по-разному, например, при кристаллизации?
2. В экспериментальной части данные микроанализа приведены не для всех соединений, хотя элементный состав (HRMS) есть везде.
3. Масс-спектры электронного удара приведены только для нескольких соединений.
4. В работе имеется ряд опечаток, например, на стр. 3 и 59 «пиризоло», на стр. 10 «измерение угол...», на стр. 58 неверно указан  $ee = 93$ , а нужно 94 и др..

Однако приведённые выше замечания не носят принципиального характера, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не ставят под сомнение достоверность полученных данных.

Таким образом, диссертация Юлии Павловны Устименко является научно-квалификационной работой, в которой выполнено актуальное научное исследование по синтезу хиральных пинопиридинов из оксима пинокарвона, полученные новые перспективные соединения, структура которых надёжно установлена, обнаружена новая необычная перегруппировка пинанового остова.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, могут быть рекомендованы для использования в научных организациях, в которых изучаются методы синтеза и применения органических соединений: химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, химический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, химический факультет Омского государственного университета имени Ф. М. Достоевского, химическом факультете Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского, Химический институт им. А. М. Бутлерова Казанского федерального университета, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Ведущая организация считает, что диссертационная работа Юлии Павловны Устименко по актуальности поставленных задач, уровню их решения, научной новизне, теоретической и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК РФ,

предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор – Юлия Павловна Устименко заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Отзыв подготовлен профессором, доктором химических наук, заведующей кафедрой общей и органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Лилией Евгеньевной Никитиной.

Отзыв обсуждён и утверждён на заседании кафедры общей и органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от «8» ноября 2021 г.).

заведующая кафедрой общей и органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
профессор, доктор химических наук

Никитина Лилия Евгеньевна

420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49, Кафедра общей и органической химии; рабочий телефон: 8(843)236-06-52; личный телефон: +7-903-307-50-70; адрес электронной почты: [liya.nikitina@kazangmu.ru](mailto:liya.nikitina@kazangmu.ru)



Подпись *Л.Е. Никитиной*, профессора  
*Л.Е. Никитиной* заверяю.  
 Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ  
 ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
 д.м.н. *И.Г. Мустафин*  
 « 15 » ноября 2021 г.