

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск

03 декабря 2021 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории терпеновых соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Устименко Юлией Павловной на тему: «Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., профессор Ткачев Алексей Васильевич

Официальные оппоненты:

Юсубов Мехман Сулейман оглы

доктор химических наук, профессор, руководитель стратегической ставки Группы стратегических инициатив ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск

Чибириев Андрей Михайлович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

На заседании присутствовали 17 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., Член совета	01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
17. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Доброе утро коллеги! В зале присутствует 17 членов диссертационного совета при необходимом минимуме 14, кворум есть, и мы можем начать нашу работу. Сегодня у нас в повестке дня две защиты на соискание степеней кандидатов химических наук и первым вопросом идет защита диссертации Устименко Юлии Павловны работа на тему «Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона». Один оппонент здесь, второй оппонент сказал, что подойдет. Так что мы можем начинать нашу работу и слово предоставляется Ольге Анатольевне.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Доброе утро! Спасибо вам, что вы собрались сегодня. Я вас познакомлю с комплектом документов, который имеется в аттестационном деле. В деле имеется заявление поданное 21 сентября 2021 года, копия диплома об окончании аспирантуры НИОХ СО РАН в 2020 году, копия приложения к диплому об окончании аспирантуры, список научных трудов, отзыв научного руководителя, заключение организации, в которой выполнялась диссертация – Новосибирский институт органической химии, отзыв ведущей организации «Казанский государственный медицинский университет», 2 отзыва оппонентов и 16 отзывов на автореферат. Также вам рассылался проект заключения диссертационного совета. Все необходимые документы имеются, поэтому Юлия Павловна можете приступать.

Устименко Юлия Павловна

Добрый день, уважаемый диссертационный совет. Я хотела бы представить вашему вниманию работу «Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона».

Широкое распространение и лёгкая доступность терпеновых соединений в природе позволяют использовать их в качестве хиральных исходных соединений в органическом синтезе, в том числе в синтезе гетероциклических соединений. Такого рода соединения могут представлять интерес как лиганды для осуществления энантиоселективного металлокомплексного катализа, как лиганды для построения люминесцентных комплексов и хиральных материалов.

Одним из методов гетерофункционализации монотерпенов является реакция нитрозохлорирования и на данном слайде она продемонстрирована на примере α -пинена. При дальнейшей нуклеофильной модификации нитрозохлорида α -пинена кроме целевого продукта мы всегда получаем оксим пинокарвона. Также данное соединение можно получать селективно с высоким выходом. Ранее данное соединение считалось тупиковым продуктом синтетическим. И в нашей лаборатории были предложены пути его использования в качестве хирального исходного соединения для синтеза пинопиридинов. Поэтому дальнейшая разработка синтетических путей и создание новых структур является актуальной задачей.

Перед собой мы поставили цель разработать методы синтеза новых хиральных пинопиридинов из оксима пинокарвона. Для этого нам необходимо было решить ряд задач: это -

изучить реакции оксима пинокарвона с аминопиразолами с целью получения новых хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов; изучить реакцию оксима пинокарвона с симметричными и несимметричными алкинами с использованием катализатора Уилкинсона; разработать каталитическую систему с использованием палладиевого катализатора для синтеза пинопиридинов из метилового эфира оксима пинокарвона и арилалкенов; изучить реакционную способность метилового эфира оксима пинокарвона в реакциях С-С сочетания с арилиодидами и синтезировать ряд хиральных дипинодиазафлуоренов.

Известны методы получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов из аминопиразолов и α,β -непредельных соединений. Мы решили попробовать применить данную методику в своей работе и разработать интересующие нас гетероциклические соединения. Для решения первой задачи необходимо было синтезировать ряд исходных аминопиразолов, для этого проводили реакцию конденсации с соответствующими арилгидразинами и 3-аминокротонитрилом. Выходы полученных соединений представлены на слайде.

Первую задачу решали двумя способами: при конвекционном и микроволновом нагреве по реакции конденсации оксима пинокарвона с соответствующими аминопиразолами. Выходы по соответствующим методикам представлены на слайде. Наибольшие выходы удавалось получить при микроволновом нагреве. Для нас наибольший интерес представляло соединение **5e**, так как оно содержит пиридиновый фрагмент, и мы предположили, что с ним лучше всего будут образовываться комплексы, обладающие фотолюминесцентными свойствами. Поэтому мы попробовали увеличить выходы данного соединения. Для этого провели реакцию при микроволновом нагреве с использованием носителей, но, к сожалению, выход увеличить не удалось.

Также перед нами стояла задача определения оптической чистоты получаемых пиразолопиридинов, так как реакцию мы проводили из оксима пинокарвона, содержащего два энантиомера. Определение соотношения энантиомеров мы определяли с помощью ЯМР. Для этого использовали хиральные реагенты. В качестве хиральных реагентов мы использовали винную кислоту, диэтилтартрат и β -циклодекстрин. Для нас наиболее подходящим оказался β -циклодекстрин, так как с ним образуются комплексы включения. В качестве модельного субстрата мы использовали соединение **5e** в виде гидрохлорида.

На данном слайде представлены два ЯМР спектра соединения **5e**, полученного из оптически активного и рацемического оксима пинокарвона. На нижнем спектре можно заметить сигналы от двух диастереомерных соединений и из этого мы делаем вывод, что оптическая чистота получаемого пиразолопиридина полностью соответствует оптической чистоте исходного соединения, исходного оксима пинокарвона.

Далее нашими коллегами из Института неорганической химии были синтезированы комплексы с лантаноидами такими, как Sm, Tb и Eu. Все полученные комплексы являются изоструктурными. Для комплекса с Eu удалось вырастить монокристалл.

Далее коллеги из института химической кинетики и горения исследовали люминесцентные свойства и выявили параметры люминесценции. Выяснили, что все комплексы обладают хорошим квантовым выходом, но наилучшим из них обладает комплекс с Tb – в растворе ацетонитрила квантовый выход составляет 0.73, а в твердой фазе квантовый выход составляет 0.89. Таким образом, в ходе выполнения данной части работы удалось синтезировать ряд пиразолопиридинов, обладающих фотолюминесцентными свойствами.

Второй задачей нашего исследования был синтез пинопиридинов из оксима пинокарвона и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона. Это металл-катализируемая реакция, по литературным методикам она соответствует C-H активации. Ключевой момент этой реакции - C-H активация экзоциклической метиленовой группы, где ключевым моментом является внедрение металла по метиленовой группе пинанового фрагмента по связи C-H. Мы решили попробовать проверить свои субстраты в данной реакции и по результатам выяснили, что с использованием несимметричных алкинов получается смесь региоизомеров, что соответствует литературным данным о региоселективности и о диапазоне выходов.

По литературным данным известно всего несколько примеров алкенирования α,β -непредельных оксимов с использованием родиевых катализаторов. Мы решили попробовать разработать каталитическую систему на основе палладия и с использованием метилового эфира оксима пинокарвона и соответствующих стиролов. Для того, чтобы разработать данную каталитическую систему мы оптимизировали методику: перебрали ряд предшественников катализаторов, проварьировали основания, провели варьирование добавок, лигандов, растворителей и уходящих групп в оксиме. В результате подобрали систему. На слайде представлены оптимальные условия, выделенные цветом.

Используя оптимизированную методику, был получен ряд пинопиридинов с умеренными выходами, которые представлены на слайде.

Все синтезированные ранее пинопиридины содержат в 4-положении пиридинового кольца только атом водорода. Мы хотели попробовать разработать методику, которая позволит вводить арильный заместитель. Эту задачу мы планировали решить с помощью реакции кросс-сочетания оксима пинокарвона с арилиодидами и дальнейшей гетерофункционализации.

Но оказалось, что в проводимых условиях происходит ранее неизвестное раскрытие пиненового цикла – четырехчленного цикла пинена, с образованием двух изомеризованных продуктов: содержащего арильный заместитель и без него. Это достаточно необычно потому, что такая система достаточно устойчивая в химических превращениях и претерпевает изомеризацию

на примере β -пинена только высоких температурах. Но любой необычный процесс представляет интерес. Поэтому мы решили исследовать эту реакцию как самостоятельную.

Для этого проводили её оптимизацию. Так выяснили, что при проведении реакции без катализатора данный процесс не идет. Продукт появляется, когда мы используем ацетат палладия и триэтиламин. Также мы знаем, что соли тетраалкиламмония используются в реакциях кросс-сочетания и позволяют увеличить выходы. При использовании ТБАБ нам удалось увеличить выход целевого продукта до 19% и также образовывался дифенил с выходом 9%. В данной реакции мы также проверили эффективность бисиминовых и фосфиновых лигандов, но, к сожалению, их эффективность не была обнаружена, поэтому дальнейшую оптимизацию мы проводили без лигандов.

Ключевым параметром в реакциях кросс-сочетания является растворитель. Так, при использовании ДМФА, N-метилпирролидона, ацетонитрила выходы целевого продукта и дифенила были близки. При использовании толуола выход целевого продукта составлял всего лишь 8%. И для нас наиболее оптимальным оказался этанол, так как в нем удалось получить 32% продукта и наименьшее содержание дифенила.

Далее проварьировали основания. Так, в присутствии органических оснований выход увеличить не удалось, по сравнению с триэтиламином. Также попробовали использовать ацетат и карбонат натрия и оптимальным оказался ацетат натрия. В его присутствии удалось получить 39% целевого соединения вместе с этим образовывался продукт изо-8.

Для увеличения растворимости ацетата натрия мы использовали смесь растворителей этанол:вода в соотношении 9:1. Также попробовали увеличить температуру реакции со 100 до 130°C, но это приводило к деструкции исходного оксима пинокарвона. При увеличении времени реакции до 72 часов мы наблюдали увеличение выхода продукта 12a до 60 %. Дальнейшее увеличение времени реакции не приводило к увеличению выхода продукта, по-видимому, это связано с тем, что катализатор теряет свою активную форму. Поэтому мы решили попробовать добавлять ацетат палладия и ТБАБ порционно. Мы добавляли его 3 раза через каждые 24 часа. И таким образом нам удалось увеличить выход продукта 12a до 74 %.

Используя оптимизированную методику, нам удалось синтезировать ряд соединений из соответствующих арилиодидов. Так, арилиодиды, которые содержали донорные заместители, выходы продуктов в этих случаях были больше, за исключением соединения с гидроксигруппой – его выход составил 47%. В случаях, когда арилиодид содержал второй галоген, превращение шло селективно по связи Ar-I. В случае 2-амино- и 4-нитро-соединений, к сожалению, не удалось получить продукты.

Нам удалось вырастить монокристалл для соединения 12f. Также все полученные соединения обладали одинаковыми спектральными характеристиками, полученный монокристалл и выполненный для него РСА позволил подтвердить структуру данных соединений.

Таким образом, в ходе данного превращения данной палладий катализируемой реакции у нас всегда образуется целевой продукт и изо-продукт изо-8. С помощью экспериментальных данных, дополненными данными масс-спектрометрических исследований и квантово-химических расчетов, нам удалось предположить механизм данной реакции. Так, на первой стадии ацетат палладия восстанавливается до Pd (0). Далее палладий координируется к двум молекулам соответствующего оксима с образованием димерного комплекса I. Далее происходит окислительное присоединение арилиодида к палладию, с образованием комплекса II. На следующей стадии идет перегруппировка и отщепление арила и образование связи с углеродом C10. В данном случае образуется несимметричный комплекс с разными расстояниями от Pd до связи C7 -C7'. И если Pd внедряется по ближайшей связи C1-C7 реакция протекает в сторону образования основного продукта. Если же Pd внедряется по связи C1'-C7', то реакция идет в сторону образования продукта изо-8. Далее происходит депротонирование при атоме углерода C5 с образованием комплекса V и миграция двойной связи с образованием комплекса VI, идет лигандный обмен, высвобождение целевого продукта и далее палладий вступает заново в цикл реакции.

Последним этапом нашего исследования был синтез *спиро*-дипинодиазафлуоренов. Данный этап представляет собой модификацию уже пинопиридинов. Мы использовали в данном случае литературную методику. Так, мы проводили реакцию с различными фенолами и нафтолами в присутствии трифторметансульфокислоты и пара-бромхлорбензола в качестве растворителя. В ходе реакции удалось получить соединения с хорошими выходами, которые представлены на слайде.

Анализ спектральных данных показал, что все соединения принадлежат к одному структурному и конфигурационному ряду. Для соединения 14с удалось вырастить монокристалл и это подтвердило наши предположения о структуре данных соединений.

И, разрешите зачитать выводы. В ходе работы разработаны методы синтеза новых хиральных соединений с использованием оксима пинокарвона в качестве исходного соединения. Синтезировано 24 новых пинопиридина, 13 производных арилметилциклогексадиена и 5 хиральных *спиро*-дипинодиазафлуоренов. Структура всех полученных соединений доказана с использованием комплекса физико-химических и спектральных методов. Обнаружено, что конденсация оксима пинокарвона с аминопиразолами как при конвекционном, так и микроволновом нагреве приводит к образованию хиральных пиразолопиридинов. Показано, что синтезированные пиразолопиридины являются перспективными хиральными лигандами для координационной химии, поскольку образуются люминесцентные комплексы с лантаноидами. Изучена возможность использования реакции C-H активации оксима пинокарвона с алкинами в присутствии катализатора Уилкинсона и показано, что по этой реакции можно получать пинопиридины ряда замещенных тетрагидрохинолинов, в которых характер заместителей при

атомах С-2 и С-3 определяется природой используемого алкина. Разработана новая каталитическая система на основе палладиевого катализатора для синтеза пинопиридинов из оксима пинокарвона и производных стирола с образованием 2-арилзамещенных тетрагидрохинолинов. Найдена каталитическая система на основе палладиевого катализатора, позволяющая проводить сочетание метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами по реакции Мизороки-Хека. Обнаружена необычная перегруппировка пинанового остова с образованием производных арилметилциклогексадиена. Предложен механизм этой новой перегруппировки, ключевым моментом которой является внедрение палладия по связи С1-С7 пинанового фрагмента. Конденсацией дипинодиазафлуоренона с одно- и двухатомными фенолами и нафтолами синтезированы новые хиральные гибридные пинопиридины, молекулы которых содержат спироциклическое ядро спироциклопентадипиридинксантена.

Спасибо за внимание!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Вопросы, пожалуйста. Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Бардин Вадим Викторович

Целый ряд процессов Вы проводили при температуре выше, чем температура кипения растворителя, например, толуол 130°C, ацетонитрил 100°C, 90-процентный этанол 100°C. Вы проводили это в ампулах?

Устищенко Юлия Павловна

Да, мы проводили это в специальных ампулах с крышками и септами, с резиновыми прокладками. То есть система была закрытая полностью.

член диссертационного совета – д.х.н. Бардин Вадим Викторович

То есть значит ли это, что масштабирование Ваших реакций ограничено применением ампул? Стеклянных ампул.

Устищенко Юлия Павловна

Ну не только, потому что при масштабировании возникают новые проблемы. Так мы, например, масштабировали реакцию оксима пинокарвона с алкинами, и у нас как раз на этой стадии возникли проблемы, то есть нужно было, скорее всего, дополнительное время для нагрева. То есть конверсия оксима уже была неполная при масштабировании.

член диссертационного совета – д.х.н. Бардин Вадим Викторович

Спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Еще вопросы? Да, Елена Григорьевна.

член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Елена Григорьевна Багрянская

А вот фотолюминесцентные свойства по тербию. У вас оказалось, что... Я хотела спросить просто, да, вот относительно этого. Скажите, пожалуйста, означает ли это, что их можно использовать, например, для извлечения тяжелых металлов, да? Их нацеленность, и как это по сравнению с тем, что уже существует – лучше, хуже и зачем?

Устименко Юлия Павловна

Ну, использование наших лигандов для извлечения таких металлов, да, оно возможно. С тем, что уже сделано? На этот вопрос я пока затрудняюсь, наверное, ответить.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Скажите, пожалуйста, а какая оптическая чистота пинена исходного у Вас была?

Устименко Юлия Павловна

Так, сейчас секундочку...92% ... ну я так просто скажу... да, 92%.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, а почему там дальше получился почти рацемат?

Устименко Юлия Павловна

Это уже зависит от того, как мы проводим реакцию. Если мы проводим реакцию без выделения нитрозохлорида пинена, то это ведет к оксиму пинокарвона с такой же оптической чистотой. Если же мы проводим стадию выделения нитрозохлорида пинена, на этой стадии у нас также есть перекристаллизация и с каждой перекристаллизацией у нас падает оптическая чистота. То есть просто разные пути.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Насколько я помню, синтез нитрозохлоридов - это стандартный путь повышения оптической чистоты пинена за счет того, что выпадает в осадок рацемат.

Устименко Юлия Павловна

Рацемат, да, выпадает.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Вы перекристаллизацией должны отбиваться от примесей рацемата.

Устименко Юлия Павловна

Ну, так и есть. Мы отбивались от рацемата.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Но почему у Вас *ее* падает или Вы брали, как раз, рацемат?

Устименко Юлия Павловна

Мы брали рацемат для того, чтобы просто понять идет у нас реакция или нет. То есть не было целью на первых этапах брать именно...

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Не очень понял. То есть получается, что Вы ухудшали ситуацию с точки зрения оптической чистоты зачем-то? Ну ладно. Так еще вопросы?

д.х.н. Павловский Виктор Иванович

У Вас вначале получается оксим и в дальнейшем – циклизация. У Вас там довольно низкие выходы (на первых слайдах). И Вы изучали: этот оксим существует в виде одного изомера или смеси изомеров?.

Устименко Юлия Павловна

У нас один изомер.

д.х.н. Павловский Виктор Иванович

Доказано?

Устименко Юлия Павловна

Ну по ЯМР-спектрам да.

д.х.н. Павловский Виктор Иванович

Потому что оксимы могут иметь геометрические изомеры Z/E.

Устименко Юлия Павловна

Да, да, у нас E-изомер.

д.х.н. Павловский Виктор Иванович

И если у Вас стабильно получается какой-то изомер, то может из-за этого и выходы невысокие у вас?. Вот 20-30% ...

Устименко Юлия Павловна

У нас получается...

д.х.н. Павловский Виктор Иванович

А, даже нет, 15 там 11%.

Устименко Юлия Павловна

У нас получался только E-изомер.

д.х.н. Павловский Виктор Иванович

Точно узнавали, да?

Устименко Юлия Павловна

Да.

д.х.н. Павловский Виктор Иванович

В принципе, можно посмотреть, есть ли там эти изомеры при понижении температуры при применении спектроскопии сигналы ОН-группы должны разбегаться и можно даже посмотреть на сколько они стабильны при какой температуре. Ну, это так, по желанию.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Будьте добры, 12 слайд покажите, пожалуйста. Вот здесь у Вас изображена реакция вот этого метилового эфира оксима пинокарвона со стиролом и его производные будут дальше. Значит Вы сказали, что Вы нашли систему для осуществления этой реакции. У Вас происходит образование пиридинового кольца за счет того, что идет дегидрирование и отщепление метоксильной группы. Вот у меня такой вопрос, как происходит это дегидрирование и отщепление метоксильной группы и что вперед отщепляется - водород или метоксильная группа? Спасибо.

Устименко Юлия Павловна

Да. Простите, что так далеко. Опять это - литературные данные, да, и мы примерно посмотрели какие механизмы С-Н активации есть в литературе и попробовали положить свою реакцию на этот механизм. Так, правильно ли я поняла, что Вас интересует вот эта стадия или нет?

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Вот стадия, когда получается уже конечный продукт.

Устименко Юлия Павловна

Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

И фрагментом его является пиридиновое кольцо, пиридин. Вы видите, да?

Устименко Юлия Павловна

Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Вот пиридин получается за счет отщепления атома водорода и метоксильной группы. Меня интересует как происходит это отщепление водорода и метоксильной группы, и что вперед отщепляется – водород или метоксильная группа?

Устименко Юлия Павловна

Я предположила, что сначала отщепляется водород, а потом метоксильная группа.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

На основании чего?

Устименко Юлия Павловна

На основании литературных данных.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Только, да?

Устименко Юлия Павловна

Да, только так и все.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

То есть специально Вы это не изучали?

Устименко Юлия Павловна

Нет, мы не изучали механизм данной реакции.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Хорошо, спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Можно вернуть 12 слайд.

Устименко Юлия Павловна

Да, сейчас, секундочку. Так 12.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, а нет, до оптимизации, 11. Где у Вас с микроволновым излучением, где сравнивали
Вы.

Устименко Юлия Павловна

Вот.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А, значит, 6-ой, вообще. Вопрос следующий – у Вас во втором выводе написано, что у Вас происходит это превращение и при микроволновом излучении и при конвекционном нагреве, так да?

Устименко Юлия Павловна

Да.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Во втором случае, то есть при конвекционном нагреве, у Вас используется катализатор.
А что будет, если катализатора нет?

Устименко Юлия Павловна

В случае конвекционного?

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да.

Устименко Юлия Павловна

В случае конвекционного при тех же условиях при 120°C у нас реакция не идет.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

В выводах не так написано. В выводе 2 написано, что у Вас идет также, и слова про катализатор там нет. Просто при нагреве, про катализатор там слова нет. То есть без катализатора она не идет?

Устименко Юлия Павловна

Да.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А почему Вы при микроволновом излучении не использовали катализатор?

Устименко Юлия Павловна

Мы попробовали использовать катализатор, но сильно выходы увеличить не удалось с его использованием. Просто почему мы выбрали потом без, ну во-первых, это уже на стадии выделения гораздо проще процесс идет. Ну поэтому мы проводили уже просто при микроволновом.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Катализаторов вообще много бывает. Обычно - кислота Льюиса. Этих кислот Льюиса - вагон и маленькая тележка.

Устименко Юлия Павловна

Ну да, мы не перебирали кислоты Льюиса. Но, в более ранней работе было варьирование различных катализаторов и обнаружено, что хлорид железа является оптимальным.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Он оптимальный при обычном нагреве, а тут у Вас температура повыше. Может при ней будет другой оптимальный?

Устименко Юлия Павловна

Они тоже использовали микроволновой нагрев, то есть там была...

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

То есть это было показано до Вас?

Устименко Юлия Павловна

Да.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Еще вопросы? Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

А подскажите, пожалуйста, вот Вы когда обсуждали механизм, у Вас там были молекулярные ионы на механизме, и в автореферате тоже есть обсуждение того, что Вы снимали масс-спектры промежуточных продуктов, когда изучали реакцию. Можно чуть поподробнее, как Вы это делали и, например, до какой температуры вообще нужно было смотреть это, когда Вы снимали эти спектры промежуточных соединений? Можно про это поподробнее рассказать?

Устименко Юлия Павловна

Данное изучение проводила не я, но, насколько я знаю, проводили реакцию и из неё же брали пробы. Прямой ввод в масс-спектрометр был, и пытались поймать эти комплексы как раз. Да.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Можно слайд 17? Вы тут как-то неожиданно для меня выбрали нижний вариант, в котором и выход пониже, чем в случае ДМФА, ацетонитрила. А чем Вам дифенил помешал?

Устименко Юлия Павловна

Просто как побочный продукт.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

У Вас в любом случае, если взять в этаноле, то получается, что у Вас суммарно реакционная смесь - это 41%. Соответственно 49% ... 59% это что-то другое. Это не побочный продукт или что?

Устименко Юлия Павловна

Просто в некоторых случаях, когда уже потом получали ряд, от некоторых дифенилов очень достаточно проблематично отделиться потому, что они идут рядом с нашим соединением целевым. Поэтому мы стремились снизить максимально его выход.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

То есть конкретно вот этот побочный продукт мешал Вам на выделении

Устименко Юлия Павловна

На стадии выделения, да.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Выделяли колоночной хроматографией?

Устименко Юлия Павловна

Да.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Да.

к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Можно, пожалуйста, 20 слайд.

Устименко Юлия Павловна

20.

к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Вот у вас арилиодиды, которые содержат акцепторные заместители, выходы с ними меньше или вообще они не реагируют, например пара-нитроидбензол. Вы не фиксировали продукт по ЯМР или каким-нибудь другим методом?

Устименко Юлия Павловна

Да, мы не фиксировали

к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

А что получается в этом случае? Просто я спрашиваю потому, что арилиодиды с акцепторными заместителями реагируют быстрее в реакциях кросс-сочетания, реагируют лучше. Вы наблюдаете обратный эффект. По выходам это не понять, но что получается с акцепторными заместителями?

Устименко Юлия Павловна

Ну с акцепторными заместителями мы видим только исходные соединения.

к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Исходные?

Устименко Юлия Павловна

Да, и с этой реакционной смеси...

к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Тогда с чем вы связываете вот такую реакционную способность?

Устименко Юлия Павловна

Ну мы предполагаем, что в случае, когда у нас аминогруппа, идет реакция Бухвальда-Хартвига, и образуется полимерное соединение. А в случае с нитрогруппой – она выступает у нас как окислитель палладия и реакция просто не идет. Мы предполагаем такой вариант.

к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Понятно, спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

И слайд 12 тогда. Здесь Вы в общих чертах сказали, что оптимальные условия такие-то. При этом на следующем слайде видно, что выходы-то очень низкие. Что такое неоптимальные

условия, к чему они приводили в цифровом значении, как-то можете сказать? То есть у Вас там достаточно большой перебор и что там было? Выходы были еще ниже?

Устименко Юлия Павловна

Выходы были еще ниже.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Или не образовывались продукты?

Устименко Юлия Павловна

Так, ну вот смотрите давайте начнем, наверное, с уходящей группы, это было самое такое логичное. Во-первых, при проведении реакции с обычным оксимом у нас реакция не идет, и реакция пошла только в присутствии метилового эфира. Далее, да, перебрали катализаторы и лучшим оказался хлорид палладия, среди добавок – нитрат серебра. Ацетонитрил – лучшим растворителем, так как образует комплекс с хлоридом палладия растворимый. И лиганды, практически следовые количества продуктов наблюдали при использовании лигандов.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Хорошо. Тогда давайте следующий слайд. А остальное в реакционной смеси, это что? Там какие продукты наблюдали?

Устименко Юлия Павловна

Это исходные соединения. То есть, все, мы больше ничего другого не наблюдали.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

То есть у Вас низкая конверсия была, да?

Устименко Юлия Павловна

Да.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Еще вопросы? Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

Можно слайд 23? Вот скажите, соединение 13, вот этот флуоренон, да, диазафлуоренон. Вы его сами получали в этой работе?

Устименко Юлия Павловна

Нет, это не я получала.

член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

Потому что он вроде по теме подходит.

Устименко Юлия Павловна

Да, он подходит, но получала не я его, а мой коллега.

член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

Таким же способом как у Вас, через оксимы?

Устименко Юлия Павловна

Нет, он - немного другим. К сожалению, я не привела здесь на слайдах дополнительных.

член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

И еще можно небольшое замечание. Вам не кажется, что в названии вашей работы слово «получаемых» лишнее?

Устименко Юлия Павловна

Возможно да.

член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

Спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да, да.

к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Можно к этому слайду?

Устименко Юлия Павловна

К вот этому?

к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Да. С чем связан такой интерес, выбор такого интересного растворителя как параклорбромбензол?

Устименко Юлия Павловна

По литературной методике использовали дихлорбензол, нам был доступен только парабромхлорбензол, поэтому мы использовали его.

к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Хорошо. По литературе с чем это связывают?

Устименко Юлия Павловна

Так как дихлорбензол является инертным в данных реакционных условиях, то есть он не будет вступать в реакцию. Вот, поэтому использовали именно его. Бензол - нет, не использовали.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, еще вопросы есть? Так, ну, наверное, достаточно, спасибо.

Устименко Юлия Павловна

Бензол более активный.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Следующим у нас идет выступление научного руководителя. Алексей Васильевич сейчас на занятиях, придет попозже, поэтому мы зачитаем его отзыв. Он, если захочет, потом выступит на дискуссии.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Отзыв научного руководителя на диссертационную работу Устименко Юлии Павловны. Диссертационная работа «Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона» была выполнена Юлией Павловной Устименко в Лаборатории терпеновых соединений Новосибирского института органической химии имени Ворожцова за время обучения в аспирантуре в период с 2016 по 2020 годы. Работа является продолжением цикла исследований Лаборатории в области синтеза и изучения свойств хиральных гетероатомных производных терпеноидов растительного происхождения. Диссертация посвящена разработке методов синтеза новых хиральных пинопиридинов из оксима пинокарвона – перспективного простейшего азотсодержащего производного, легко получаемого из α -пинена по реакции нитрозохлорирования/дегидрохлорирования. Диссертационное исследование Устименко содержит ряд новых интересных результатов, а именно: первое, разработан общий метод синтеза пиразолопиридинов путем конденсации оксима пинокарвона с арилпиразолоаминами при катализе солями железа (III) и микроволновой активации; синтезированы и структурно охарактеризованы новые хиральные арилпиразолопиридины; второе, показана возможность синтеза пинопиридинов конденсацией оксима пинокарвона с алкинами с использованием катализатора Уилкинсона; третье, показана возможность синтеза пинопиридинов конденсацией *O*-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами в системе PdCl_2 /нитрат серебра/ацетонитрил; четвертое, исследована палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами, и обнаружено, что эта реакция сопровождается новой, неизвестной ранее перегруппировкой пинанового фрагмента с образованием производных тетраметилциклогексадиена; пятое, разработаны методы сборки новых хиральных спироциклических соединений, построенных из фрагментов дипинодиазафлуорена и замещенных ксантенов. Некоторые из синтезированных Юлией Павловной полигетероатомных производных являются перспективными хиральными реагентами для координационной химии, что подтверждается синтетической практикой Института неорганической химии имени Николаева, где они изучаются в качестве полидентатных лигандов в комплексах с переходными металлами. Юлия Павловна участвовала в выполнении синтетических исследований по бюджетному проекту «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» в рамках Приоритетного направления «Фундаментальные основы химии» и по грантам (проект РФФИ, проект РНФ); проходила стажировку в Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов Института органической химии имени Зелинского по программе стажировок этого института для выполнения научных исследований,

стимулирования академической мобильности и повышения квалификации молодых учёных. В ходе обучения в аспирантуре и при выполнении диссертационного исследования Юлия Павловна продемонстрировала владение техникой экспериментальной работы в области синтетической органической химии, приёмами использования спектрально-аналитического комплекса для решения повседневных химических задач, методами поиска и анализа научной литературы и оформления научно-технической документации, что позволило выполнить научное исследование на самом современном научном уровне. Юлия Павловна характеризуется чувством высокой ответственности за порученное дело, обладает навыками делового общения, имеет активную жизненную позицию, трудолюбива, настойчива, имеет высокую работоспособность и проявила себя как исполнительный, инициативный, целеустремленный молодой исследователь. Считаю, что рукопись диссертации «Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона» удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Устименко Юлия Павловна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «органическая химия». Алексей Васильевич Ткачев, профессор и доктор химических наук. Подпись заверена ученым секретарем.

Да, и заключение организации. Я вас ознакомлю. Организация - Новосибирский институт органической химии. В этом заключении указано, что диссертация выполнена в Лаборатории терпеновых соединений, что Юлия Павловна работала в Лаборатории терпеновых соединений в должности младшего научного сотрудника. Тема диссертационной работы утверждена 21 апреля 2021 года. В 2016 году Юлия Павловна окончила Томский Политехнический Университет по специальности «Химическая технология» и с 2016 августа по август 2020 обучалась в очной аспирантуре. Получено удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов в 2020 году. Отзыв рецензента на работу - положительный. Рецензентом выступал кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник Лаборатории исследования процессов в средах повышенной плотности Института катализа имени Борескова Чибирьев Андрей Михайлович. По итогам обсуждения принято следующее заключение, что работа обладает актуальностью, теоретической и практической значимостью, что использовались современные методы органического синтеза и физико-химические методы установления структур и чистоты химических соединений. Достоверность изложенных в работе результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов, а также тщательностью проведения эксперимента и публикацией основных результатов в рецензируемых международных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях. Диссертационная работа соответствует специальности. По теме опубликованы 4 статьи в рецензируемых международных журналах и тезисы 8 докладов, в которых диссертационная работа отражена достаточно полно.

Так, вклад соискателя в публикациях озвучу. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. В публикациях 1, 3 – это статьи, и тезисах с 5 по

7, с 9 по 12 вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной части работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации, является основным. В работах 2 и 4 соискатель выполнил синтез и очистку хиральных лигандов, для которых коллегами из Института неорганической химии синтезированы металло-комплексы и исследованы их люминесцентные свойства. Ну и семинар считает, что диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности органическая химия. Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Новосибирского института органической химии. Присутствовало на заседании 46 человек, в том числе 23 кандидата наук и 9 докторов наук. «За» – 41 человек, «против» – нет, «воздержалось» – 5, протокол от 26 марта 2021 года. Подписан председателем семинара кандидатом химических наук Морозовым Денисом Александровичем и секретарем семинара Бредихиным Романом Андреевичем.

Так, ну и отзыв ведущей организации. Ведущая организация у нас Казанский государственный медицинский университет. Ведущая организация отмечает, что работа обладает актуальностью, поскольку разработка методов синтеза гетероатомных производных природных терпенов – и азотсодержащих производных в том числе, интересна потому что они представляют интерес как биологические вещества, а также как лиганды для энантиоселективного металлокомплексного катализа и для создания хиральных люминесцентных материалов, реагентов для расщепления рацематов и хироспецифического анализа, а также как полупродукты для тонкого органического синтеза. В отзыве ведущей организации описана общая структура диссертации, где указано что диссертация имеет традиционную структуру: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, список литературы и приложения. Литературный обзор посвящен анализу литературных данных о синтезе пиразолопиридинов, пиридиновых производных с использованием реакций C-N активации. Обзор написан хорошим языком, легко читается, отлично структурирован и представлен в логичной форме для целей, поставленных в диссертационном исследовании. Отмечается также, что экспериментальная часть выполнена на очень высоком научном уровне с привлечением всех необходимых современных средств проведения химических экспериментов. Достоверность результатов не вызывает сомнений. Методики выделения и очистки подробно описаны. Новые вещества тщательно охарактеризованы. Научная новизна заключается в том, что разработан синтез пиразолопиридинов, синтез пинопиридинов на базе каталитических реакций C-N активации с использованием катализатора Уилкинсона и палладиевых катализаторов. А также проведено изучение палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания оксима пинокарвона и арилиодидов, синтез хиральных спиро-дипинодиазафлуоренов. Фундаментальная ценность работы заключается в разработке новых методов синтеза, а практическая ценность работы заключается в ценности новых соединений. Содержание диссертации полностью отражено в

представленных публикациях, автореферат диссертации адекватно отражает её содержание. Замечания к работе. При внимательном прочтении диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы и замечания, а именно: первое, в обсуждении на странице 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; второе, в экспериментальной части данные микроанализа приведены не для всех соединений, хотя элементный состав есть везде; третье, масс-спектры электронного удара приведены только для нескольких соединений; четвертое, в работе имеется ряд опечаток, например, на страницах 3 и 59 «пиризоло», на странице 10 «измерение угол...», на странице 58 неверно указан *ее* – 93, а нужно 94 и другое. Приведенные выше замечания не носят принципиального характера, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не ставят под сомнение достоверность полученных данных. Ведущая организация считает, что диссертационная работа по актуальности поставленных задач, уровню их решения, научной новизне, теоретической и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункт 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней»), 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 Казанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации – Лилией Евгеньевной Никитиной. Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и органической химии этого университета, протокол №4 от 8 ноября 2021 года. Подписано заведующей кафедрой Никитиной Лилией Евгеньевной и утверждено ректором этого университета, доктором медицинских наук Сазиновым. Пожалуйста, Юлия Павловна, ответьте на замечания.

Устименко Юлия Павловна

Итак, то, что касается, первого замечания – с замечанием согласна. В работе использовали неудачные формулировки. Второе, в современной практике для подтверждения индивидуальности соединения достаточно данных ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Третье, молекулярные ионы зафиксированы для всех соединений. Данные по фрагментации получены в тех случаях, когда требовалась детализация распада молекулы, например, при установлении механизма каталитических процессов. Четвертое, спасибо большое. С замечанием согласны. К сожалению, избежать опечаток не удалось. Все.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Ну и теперь отзывы, поступившие на автореферат данной диссертации. Напоминаю вам, что 16 отзывов. Все они положительные, я сразу хочу сказать, но не без замечаний большая часть. Так, первый отзыв от доктора химических наук, ведущего научного сотрудника Лаборатории элементоорганического синтеза Института органической и физической химии имени Арбузова, город Казань, Газизова Альмира Сабировича. Имеются следующие замечания: первое, в литературе имеются примеры синтеза пиразолопиридинов исходя из аминопиразола и α,β -непредельных карбонильных соединений, часть из которых приведена и в литературном обзоре диссертации. С учетом этого, возникает вопрос – почему автором в качестве исходного соединения был использован оксим пинокарвона, а не сам пинокарвон? Второе, вызывает любопытство использование пара-хлорбромбензола в качестве растворителя при проведении реакции диазафлуоренона с фенолами. Чем обусловлен выбор этого, не совсем обычного, растворителя? В автореферате имеется также незначительное количество опечаток и неудачных фраз: на странице 14 вместо соединения 12а ошибочно указано соединение 11а, в ряде случаев в тексте встречается термин «молекулярные спектры» и так далее.

Следующий отзыв – доктор химических наук, Розенцвейг Игорь Борисович, доцент, зам. директора Иркутского института химии имени Фаворского. Отзыв без замечаний.

Отзыв кандидата химических наук Муравьева Антона Андреевича, научного сотрудника Лаборатории химии каликсаренов Института органической и физической химии имени Арбузова. По тексту автореферата имеется ряд замечаний и пожеланий: первое, соотнесение сигналов региоизомеров 7 только по данным квантовохимических расчетов недостаточно надежно и должно быть подтверждено корреляционными ЯМР экспериментами, например, ^{13}C - ^1H НМВС. Второе, при обсуждении палладий-катализируемого алкенирования эфиров оксимов (Схема 6) целесообразно приводить выходы продуктов с учетом конверсии исходных соединений, поскольку это позволит лучше сопоставить степень протекания основной и побочных реакций и оценить предложенный автором подход к синтезу пинопиридинов. Третье, вывод о потере активной формы катализатора из-за отсутствия повышения выхода продукта 12а при увеличении времени реакции выше 72 ч (страница 15-16) неочевидный, поскольку оно может быть обусловлено завершением конверсии исходных соединений после 72 ч реакции, а выход целевого продукта при порционной загрузке катализатора может повышаться в результате минимизации побочных реакций, протекающих при более высокой концентрации катализатора (при однократной загрузке). Четвертое, не обсуждаются причины низких выходов или отсутствия продуктов спироциклизации (страница 21) и кросс-сочетания (2-амино и 4-нитрозамещенные арилиодиды, страница 16). Пятое, встречаются грамматические и стилистические неточности: «диазофлуоренонов» (страница 4), «наиболее оптимальным» (страница 15), «Наилучший выход...привело к увеличению выхода» (страница 15). Перечисленные замечания не влияют на общую положительную оценку.

Отзыв главного научного сотрудника Лаборатории химии природных и биологически активных соединений Института химии, город Кишинёв, Республика Молдова, Никон Унгур. Отзыв без замечаний.

Отзыв кандидата химических наук Абзианидзе Виктории Вадимовны, старшего научного сотрудника «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства России, Ленинградская область. Отзыв без замечаний.

Отзыв доктора химических наук Костина Геннадия Александровича, главного научного сотрудника Лаборатории химии редких платиновых металлов Института неорганической химии СО РАН. Замечания и вопросы к автореферату: первое, страница 8. Автор указывает, что образование целевого продукта реакции (схема 5) происходит лишь в открытой на воздух системе. В аргоновой атмосфере реакция практически не происходит. Хотелось бы увидеть комментарий о роли кислорода в катализе этой реакции. Второе, достаточно интересно использование микроволнового нагрева при проведении реакции (схема 2, метод 2). Собственно вопрос в том, действительно ли повышение температуры и изменение условий нагрева позволяет избежать использования FeCl_3 или это лишь опечатка? Третье, автор упоминает, что вещество 5e, полученное на носителе, отличается по энантиомерной чистоте от вещества 5e, полученного без носителя и дальше проводит исследования, подтверждающие, что энантиомерная чистота продукта в ходе конденсации не меняется и определяется энантиомерной чистотой исходного оксима. Следует ли из этого, что для работы использовались разные партии оксима? И возможно ли контролировать энантиомерную чистоту оксима в ходе его синтеза, хотя бы поддерживая ее постоянной? Четвертое, все-таки формулу гексахлоропалладата аммония логичнее записывать как $(\text{NH}_4)_2[\text{PdCl}_6]$, а не так как представлено в автореферате $(\text{PdCl}_6(\text{NH}_4)_2)$.

Отзыв доктора химических наук Кульчицкого Вячеслава Николаевича зав. Лабораторией химии природных и биологически активных соединений Института химии, Кишинёв, Молдова. Отзыв без замечаний.

Отзыв кандидата химических наук Петунина Павла Васильевича, доцента Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета. Некоторые вопросы и замечания: в первой части работы (раздел 1) идет обсуждение синтеза пиразолопиридинов из (+)-пинокарвон (E)-оксима и их оптическая чистота. На мой взгляд, представляется нелогичным проводить синтез и проверять конфигурацию продуктов реакции, не убедившись в оптической чистоте исходного соединения. Отсюда возникает вопрос о происхождении исходного сырья (товарный продукт или получен кем-то) и методах анализа его пространственной конфигурации. В разделе 2.1. схема 4 и текст автореферата не дают понять в каких случаях формируется какой продукт. Например, соединения 7.3b и 7.3a должны наблюдаться в виде смеси после проведения реакции с фенилацетиленом, но из текста неясно так это или нет. У некоторых продуктов (7.4a, 7.6a и 7.7a) вообще не указывается выход. В

разделе 2.2 в ходе проведения оптимизации были проверены все факторы, влияющие на протекание реакции за исключением количества катализатора PdCl_2 . Были рассмотрены 5 и 10-ти процентные мольные загрузки палладия. При этом выход составил 8 и 20% соответственно. Такая кратная зависимость выхода продукта от загрузки указывает, что палладий в данном случае является не катализатором реакции, а реагентом. Окислительные процессы (зависимость от наличия кислорода и вспомогательных окислителей типа нитрата серебра указывают именно на этот характер реакции) зачастую требуют эквимольных (полуэквимольных) количеств солей металла. В разделе 2.3 на странице 14 последний абзац автореферата должно быть «целевого соединения 12a» вместо 11a, так как последнее является исходным иодбензолом.

Отзыв Зубкова Фёдора Ивановича, кандидата химических наук, доцента кафедры органической химии Российского университета дружбы народов. Ряд замечаний нуждаются в пояснениях: из главы 1 не вполне ясно, какая оптическая чистота была у исходного оксима пинокарвона. Если *ее* отличалось от 100%, то по какой причине автор не использовал индивидуальный энантиомер? Как можно себе представить механизм рацемизации (+)-пинокарвона в процессе получения его оксима. По утверждению автора, удалось подобрать условия, в которых по данным ЯМР происходит полная конверсия исходного оксима, но выходы целевых продуктов низкие (страница 11, схема 4). В публикации, которая приводится в качестве источника методики получения пиридинов, выходы аналогичных структур колеблются в интервале 62-82%. Чем обусловлен низкий выход продуктов на схеме 4? В целом, образование невысоких выходов целевых веществ и/или смесей продуктов является общим для диссертации. При этом огромные усилия, затраченные на оптимизацию процессов, во многих случаях не принесли ожидаемых плодов. Вероятно, имеется возможность пояснить, какие еще продукты удалось выделить автору в ходе колоночной хроматографии. На страницах 12, 17 и других встречаются не научные формулировки: «Для того, чтобы определить к чему координируется Pd», «лучше всего сработал K_2CO_3 ».

Отзыв Пугачева Михаила Владимировича, кандидата химических наук, старшего научного сотрудника научно-образовательного центра фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета. Отзыв без замечаний.

Так, вот тут вот очень много замечаний сейчас будет. Отзыв профессора, доктора habilitat химических наук, заведующего Лабораторией органического синтеза Института химии, Макаева Флора Зайнутдиновича, Кишинёв, Молдова. А также Сукман Натальи Степановны, доктора химических наук, старшего научного сотрудника Лаборатории органического синтеза того же института тоже Кишинёв, Молдова. По оформлению автореферата имеется ряд замечаний, не меняющих общей положительной оценки. Первое, соединение 1 присутствует в схеме 2, но не отмечено номером в тексте автореферата, хотя название его присутствует. Второе, в схеме 2 следовало бы унифицировать способ представления продуктов реакции, так при

обозначении соединений 3b-e представлены их полные структурные формулы, а для вещества 3a указан только радикал. Третье, на рисунках 5 и 6 представлены разные длины волн, 300 и 360 нм, соответственно. Четвертое, в схеме 5 не совсем удобно представлена нумерация веществ. Было бы правильнее обозначить производные 6.1-6.8 и обозначить как 6a-g, а соединения 7.1.a-7.8.a как 7a-g, а вещества 7.1.b-7.8.b как 8a-g. В соединении 7.8 отсутствует в α -положении радикал CH_2OH . Если в ходе протекания данной реакции происходит его элиминация, то это не объяснено в тексте. Шестое, на странице 11, под схемой 4 указано, что «при взаимодействии оксима...с небольшим избытком...алкинов 6...достигается полная конверсия..., а при масштабировании...выход достигает 50%». Не ясно для всех ли алкинов справедливо это утверждение, а если да, то почему представлены совершенно другие выходы на схеме 4. Седьмое, на странице 12 выход соединения 7.3.a при одних и тех же условиях один раз указывается как 10%, а ниже, как 15%. Восьмое, на странице 13 говорится о том, что реакцию проводят при 100°C в ацетонитриле на воздухе, однако температура кипения ацетонитрила не выше 82°C. Девятое, не совсем ясно, каким образом можно определить выход реакции, используя ЯМР-спектроскопию. Данный способ указан в таблицах 2, 3, 4 и др. Десятое, на странице 14, в последнем абзаце об образовании целевого продукта 11a, однако речь при этом идет о веществе 12a. Одиннадцатое, также в таблице 4 указаны в аннотации к ней условия под грифом [a], при этом данное обозначение отсутствует в самой таблице. Двенадцатое, в схеме 8 под структурами исходных реагентов указаны выходы, при этом понятно, что имел в виду автор, однако такое оформление не совсем правильно. Кроме того, в схеме необходимо было указать, что реагентами были вещества 11a-о, а не просто 11, и продукты соответственно 12a-о. Тринадцатое, на странице 18, в первом абзаце опечатка в указаниях значений молекулярных пиков для частиц $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ и $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2$. В обоих случаях указаны значения 179.13. Четырнадцатое, на странице 21 в тексте указан выход продуктов на резорцине – 75%, а в схеме – 70%. Все замечания относятся к оформлению автореферата, не уменьшают научную ценность проведенных исследований.

Отзыв Адекенова Сергазы Мынжасаровича, доктора химических наук, профессора, генерального директора Международного холдинга «Фитохимия», академика Национальной академии наук Казахстана. Без замечаний.

Отзыв кандидата химических наук Степановой Елены Владимировны, доцента Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета. Неясным моментом автореферата является реакция синтеза пиразолопиридинов из оксима пинокарвона. Так, синтез проводили с использованием двух условий: при нагреве с гексагидратом хлорида железа в ацетонитриле и при нагревании смеси исходных соединений в микроволновом реакторе без солей металлов и без растворителя. Однако, эти условия кардинально разные. Описанные процедуры позволяют предположить, что реакция может проходить в отсутствие соли железа при простом нагреве, а также и наоборот, при

проведении реакции в микроволновом реакторе добавка хлорида железа могла улучшить выход целевого продукта. Не совсем ясно, почему автор предположил, что увеличение выхода может быть достигнуто при нанесении реагентов на носитель, хотя скрининг растворителей и различных солей металлов и/или кислот Льюиса в данном случае представляется наиболее очевидным.

Отзыв кандидата химических наук Шутовской Евгении Сергеевны, научного сотрудника Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов Института органической химии имени Зелинского. Среди замечаний следует отметить: в названии диссертационной работы фигурирует получение исключительно пинопиридинов, в то время как немаловажная часть работы посвящена получению арилзамещенных циклогексадиенонов О-метилоксимов. Очевидно, что данная реакция и присущая ей перегруппировка была обнаружена в ходе исследования Pd-катализируемой C-H активации, где вместо ожидаемого пути синтез протекал по реакции Мизороки-Хека, но автору стоило бы об этом подробнее написать в автореферате. Второе, диссертационная работа была направлена на получение хиральных пинопиридинов, и именно поэтому в первом разделе автореферата автор приводит метод определения оптической чистоты одного из продуктов. Однако данный анализ в работе больше нигде не применяется и значение *ee* указано лишь для этого единственного соединения. Кроме того, возникает вопрос: почему автор не проверял энантиомерную чистоту исходного оксима и использовал в синтезе смесь энантиомеров вместо чистого соединения?

Отзыв кандидата химических наук Слынько Николая Мефодьевича, старшего научного сотрудника Лаборатории молекулярных биотехнологий института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Имеется ряд замечаний: чем вызван «особый» интерес к пинопиридиновым соединениям, из текста автореферата не следует. На странице 5 отмечается, что эти соединения «представляют большой интерес в качестве хиральных полидентатных лигандов для построения перспективных катализаторов асимметрического органического синтеза», но ни обоснования этого утверждения, ни его проверки или укрепления в тексте автореферата не имеется. В главе 1, посвященной синтезу нопинан-аннелированных производных пиразолопиридинов, очень много работы сделано для установления энантиомерной чистоты конечных соединений, включая разделение энантиомеров на хиральных колонках в ГХ и ВЭЖХ. Представляется, что, если бы таковая чистота была проверена у исходных продуктов до их введения в реакцию, затраты многих из усилий удалось бы избежать. Кстати, из текста автореферата не следует объяснение того факта, что различные партии исходного оксима пинокарвона отличаются по соотношению энантиомеров. Содержание главы 2.3 не вполне отвечает теме диссертации, заявленной в её названии. К качеству текста автореферата практически нет замечаний единственная обнаруженная опечатка в слове «арелированного» на странице 14.

Отзыв доктора химических наук Кочеткова Константина Александровича зав. лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений Института неорганических и элементоорганических соединений имени Несмеянова, город Москва. Отмечаю лишь только пометку на странице 14 где вместо соединения 11а должно быть соединение 12а. О, все спасибо. Пожалуйста, ответьте на замечания.

Устименко Юлия Павловна

Я бы сразу хотела поблагодарить всех тех, кто нашел время прочитать автореферат и написать отзывы. И первыми я хотела бы поблагодарить тех людей, которые написали отзывы без замечаний. Это Розенцвейг Игорь Борисович, Унгур Никон, Абзианидзе Викторию Вадимовну, Кульчицкого Вячеслава Николаевича, Пугачева Михаила Владимировича, Адекенова Сергазы Мынжасаровича и Кочеткова Константина Александровича.

А теперь я перехожу к ответам на вопросы. Итак, ответы и вопросы на замечания доктора химических наук, Газизова Альмира Сабировича. По первому замечанию, упомянутая в отзыве литературная методика подразумевает получение оксима пинокарвона как промежуточного соединения в синтезе пиразолопиридинов из пинена. Выход оксима пинокарвона в этом случае не превышает 17%. В нашей работе использован более эффективный метод синтеза также из пинена, с выходом, близким к количественному. Второе замечание, в литературном источнике использовался дихлорбензол, нам был доступен п-бромхлорбензол. Ну, с третьим замечанием согласны.

Далее ответы на отзыв Муравьева Антона Андреевича. Первое замечание, расчеты хим. сдвигов в спектрах ЯМР осуществляются легко и с высокой точностью. Расчетные значения практически совпали с полученными в эксперименте, что позволило нам не проводить НМВС эксперимент на смесях соединений. Со вторым замечанием согласны. С учетом конверсии выходы были бы выше. По третьему замечанию: после 72 часов сохранялся исходный оксим пинокарвона, продукты побочных превращений обнаружены не были. На основании этих данных мы полагали, что увеличение выхода 12а не происходит из-за потери активности катализатора и провели процесс с порционной загрузкой катализатора, который привел к увеличению выхода с 60 до 74%. Четвертое замечание, низкие выходы продуктов спироциклизации при использовании фенола и 1,6-дигидроксинафтола возможны по причине образования промежуточных продуктов замещения не только в орто-положение, но и в пара-положение, которые не приводят к целевым продуктам. В случае кросс-сочетания 2-аминоидбензола возможно протекает реакция Бухвальда-Хартвига с образованием полимерного соединения. 4-Нитроидбензол может выступать окислителем палладия. С пятым замечанием согласна.

Далее ответы на отзыв Петунина Павла Васильевича. Первое замечание, с замечанием согласны. Необходимо было определить энантиомерную чистоту исходного оксима. По этой причине мы не только определили оптическую чистоту продуктов, но и показали, что она

соответствует оптической чистоте исходного соединения. Второе, да, схема сделана в диссертации неудачно. Более удачный вариант этой схемы приведен на слайде 11 доклада диссертационной работы. Третье, данные таблицы 2 показывают, что палладий – катализатор. Увеличение выхода продукта сопровождается увеличением количества добавленного нитрата серебра при постоянной загрузке палладия. Механизм C-H активации требует присутствия внешнего доокислителя, которым является нитрат серебра. С четвертым замечанием согласна.

Ответ на отзыв доктора химических наук, Костина Геннадия Александровича. Первое замечание, кислород требуется для окисления меди (I) до меди (II), которая далее окисляет палладий. Второе, реакцию при микроволновом нагреве проводили без добавления FeCl₃. Третье, использовали разные партии оксима пинокарвона. Энантиомерную чистоту оксима пинокарвона в ходе синтеза не контролировали. Четвертое: с замечанием согласна.

Ответы на отзыв кандидата химических наук Зубкова Фёдора Ивановича. Первое: выяснялась принципиальная возможность осуществления синтеза пинопиридинов из оксима пинокарвона, поэтому использовали рацемическую смесь. В ходе синтеза оксима пинокарвона из пинена рацемизация не происходит. Второе: в литературе представлены выходы только для продуктов реакции с участием симметричных алкинов. Представленные на схеме 4 выходы продуктов (30-67%) относятся к масштабированным экспериментам с неполной конверсией исходного оксима пинокарвона. В ходе колоночной хроматографии удавалось выделить только продукты и исходные соединения. С третьим замечанием согласна.

Далее ответы на замечания из отзыва профессора Макаева Флюра Зайнутдиновича и доктора химических наук Сукман Натальи Степановны. С первым, вторым замечаниями согласны. Третье: спектры люминесценции комплексов измерены в растворе при возбуждении длиной волны 300 нм. Свечение комплексов фиксируется при облучении УФ светом при 360 нм. Четвертое: возможны различные варианты нумерации. Пятое: с замечанием согласны. Эта информация есть в тексте диссертации. К сожалению, автореферат был ограничен в объеме. Шестое: выходы приведены только для масштабированных загрузок. Седьмое: с замечанием согласны. Вышла досадная опечатка. Восьмое: реакцию проводили в плотно закрытой пробирке, поэтому такая температура была достижима. Девятое: ЯМР-спектры записывали с внутренним стандартом. Десятое: согласны. Одиннадцатое: согласны. Гриф [a] должен был относиться к названию таблицы. И со всеми последующими, с 12 по 14 мы тоже согласны.

Ответы на вопросы из отзыва кандидата химических наук Степановой Елены Владимировны. Реакцию без хлорида железа при конвекционном нагревании проводили, но продукта не наблюдали. Также проводили реакцию с хлоридом железа при микроволновом нагреве, но получить более высокие выходы не удалось. Варьирование различных солей металлов и/или кислот Льюиса было проведено в работе Евгения Сергеевича Васильева, хлорид железа

проявил себя лучше всего. При такой температуре очень сложно варьировать растворители. Поэтому имело смысл провести реакцию на носителях.

Ответы на вопросы из отзыва кандидата химических наук Шутовской Евгении Сергеевны. С замечанием согласны. К сожалению, объем автореферата ограничен, поэтому в обсуждении сделали выбор в пользу данных, которые напрямую соответствуют названию диссертации. Второе: важна была принципиальная возможность получения пинопиридинов. Определение их оптической чистоты отдельная трудоемкая задача. На примере 5e было показано, что в ходе циклизации пинопиридина из исходного оксима пинокарвона рацемизация не происходит. Это позволило сделать вывод об оптической чистоте всех продуктов.

Ответы на вопросы кандидата химических наук Слынько Николая Мефодьевича. Первое: текст автореферата ограничен. В докладе диссертационной работы на слайде 2 отражено, что пинопиридины ценны как лиганды для энантиоселективного металлокомплексного катализа и для создания хиральных люминесцентных комплексов и материалов. Второе: с замечанием согласны в части, касающейся заведомого определения оптической чистоты исходного оксима. Третье: данная глава соответствует концепции диссертации. Изначально планировался синтез арилированных оксимов пинокарвона и последующей реакции гетероциклизации. Вместо этого удалось получить необычное превращение, что представляет также значимый результат, который исследовался как самостоятельный. И четвертое: с замечанием согласны. Ой, простите. Ага, я закончила.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо, теперь мы переходим к выступлениям официальных оппонентов. И первый оппонент доктор химических наук, профессор Юсубов Мехман Сулейман оглы – руководитель стратегической ставки группы стратегических инициатив Национального Исследовательского Томского Политехнического университета.

официальный оппонент – д.х.н., профессор Юсубов Мехман Сулейман оглы

Уважаемый Константин Петрович, уважаемая Елена Григорьевна, уважаемые коллеги, Алексей Васильевич, доброе утро. Я благодарен диссертационному совету за предоставленную возможность выступить в качестве оппонента. Мне очень приятно, что после защиты моей диссертации в девяносто восьмом году между Томским Политехническим университетом и Новосибирским институтом органической химии открылась новая эпоха взаимного сотрудничества. Вчера на общем собрании Сибирского отделения академии наук, Российской академии наук был отмечен этот факт, что очень тесное взаимодействие, сотрудничество, большое количество публикаций, новых проектов и очень приятно, что в этих публикациях есть и публикации в "JACS". Что касается сегодняшней защиты диссертации, то здесь тоже Томский Политехнический университет, как вы заметили, внёс вклад. Хочу сказать, что Юлия Павловна была выпускницей той

кафедры, которой я имел честь заведовать последнее время до 17 года. Потом была реорганизация и кафедральная система Томского Политехнического университета была выведена из состава университета. Они были переведены в школы.

Переходя к своему отзыву, я хочу попросить у вас разрешения не зачитывать те пункты, которые были отражены на отзывах ведущей организации, заключении организации, где велась диссертация, и также в тех многочисленных отзывах на автореферат, которые были направлены в диссертационный совет. Я лишь остановлюсь на научной новизне, постараюсь дать свою оценку этим исследованиям. Вот, и в первую очередь хочу сказать, говоря о научной новизне, хочу сказать, что сама реакция пиразолоаминов для синтеза пиразолопиридинов является очень важной, в том контексте, что используется очень доступный оксим пинокарвона, способ получения которого разработан в Новосибирском институте органической химии. И много лет исследованию его свойств было посвящено, много диссертаций, и очень близкими, конечно, являются работы Васильева, но как сказала Юлия Павловна, Васильев использовал очень высокие температуры, да и следовало продолжать эти исследования с точки зрения оптимизации и снижения температуры реакции и проводить поиск новых путей для того, чтобы повысить выход этого процесса. И, в принципе, здесь, как раз было проведено огромное количество исследований, которые были посвящены изучению температуры, природы растворителя, потом предложено объяснение процесса рацемизации. Это очень важно для того, чтобы выяснить, а как же вообще протекает процесс. Ну, и несмотря на то, что были умеренные выходы, не удалось их существенно повысить, тем не менее я думаю, что в дальнейшем эта работа будет очень важна для того, чтобы из доступного сырья получать пиразолопиридины.

Не менее важным является следующий этап её работы, а именно в том, что берётся оксим пинокарвона и алкины, и в условиях С-Н активации, в условиях реакции Уилкинсона, катализатора родиевого получают хиральные пинопиридины. Реакция очень важна с точки зрения синтетической значимости полученных соединений, и что важно отметить, что круг алкинов можно увеличивать и тем самым расширять ряд пинопиридинов. И несмотря на то, что используется родиевый катализ, но тем не менее, эта реакция, думаю, имеет перспективы для дальнейшего исследования. Важным является также исключение из реакции оксима пинокарвона родиевого катализатора и использование стирола. Вообще это очень интересная реакция в том плане, что алкены более доступны, чем алкины. Здесь тоже можно выйти на широкий ряд соответствующих пинопиридинов, содержащих хиральный центр. И важным является то, что автор снова изучал все эти процессы со всех сторон, чтобы оптимизировать. И ей удалось, конечно, повысить выходы до 20%. Несмотря на умеренные выходы, я тоже думаю, что эта реакция заслуживает дальнейшего исследования. Может быть, удастся повысить выход реакции и вовлечь другие алкены в эту реакцию. Думаю, что очень перспективное направление использование природного и доступного оксима, метилового эфира оксима пинокарвона.

И, конечно, большое значение имеет то, что автор использовал не только палладий хлористый, но и огромное количество солей палладия, и, более того, в результате оптимизации все же остановился на палладии хлористом в комплексе с добавлением нитрата серебра. Вот, и ацетонитрил оказался самым доступным и самым удачным, в данном случае, растворителем. И после этого автор, конечно, провел большую работу по оптимизации добавок в эту реакцию. Были исследованы добавки меди, солей меди, солей серебра и, конечно, самым доступным, как и выше было сказано в диссертации, оказался именно нитрат серебра, который в сочетании с палладием давал наиболее высокие выходы. И украшением вот этих продолжительных исследований, конечно, для меня, как сотрудника Томского Политехнического университета, который занимается соединением йода, является вот часть, когда используется палладий катализируемая реакция кросс-сочетания метилового эфира оксима пинокарвона с иодбензолом или иодаренами. Моя научная карьера началась с реакции получения иодаренов, оптимизации их получения и реакций с алкенами в присутствии палладия. И, таким образом, эта тема очень актуальна для меня и было очень приятно, что в эту реакцию был вовлечен как раз оксим пинакарвона, и найдено новое направление этой реакции.

Думаю, что процесс получения замещенных циклогексadiens (1,2,5) является очень важным, и в будущем может позволить получать большое количество производных, содержащих в своей структуре пинопиридины и другие гетероциклические соединения. И в заключительной части диссертации автор разработал метод сборки новых хиральных спироциклических соединений, построенных из фрагмента дипинодиазафлуорена, и взаимодействия с фенолами или нафтолом при высоких температурах. Эти соединения очень важны с точки зрения их биологической активности. Согласен с утверждением автора, что фундаментальная ценность работы заключается в разработке новых методов синтеза хиральных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе α -пинена.

Также отдельно хотелось отметить практическую значимость, здесь Елена Григорьевна говорила о том, что эти соединения могут широко использоваться для очистки от тяжелых металлов и, помимо этого, это может быть хиральный катализ с использованием этих соединений. Не зря здесь есть тесное сотрудничество с институтом неорганической химии.

Я не буду останавливаться на публикациях, их разбирали очень хорошо в заключении организации. Лишь хочу отметить высокую квалификацию Устименко Юлии Павловны. Все эксперименты выполнены на высоком уровне. Методики описаны в экспериментальной части. В совокупности их обсуждения не остается сомнения в достоверности полученных результатов.

Но, в то же время хотелось бы сделать несколько замечаний, вопросы задать по самой работе. Часть вопросов была озвучена другими в результате обсуждения в зале и во многих других отзывах.

Первый вопрос или первое замечание: объяснение причины низких выходов из-за прочного комплекса FeCl_3 с продуктом реакции. Тогда каким образом были получены 35% выход пиразолопиридина 133а-е? Не понятно. Возможно, автору нужно было исследовать другие методы разрушения комплексов. Возможно, нужны были другие варианты. Думаю, что в работе не доведена до конца вот эта часть исследования, которая позволила бы увеличить выходы. Если процесс происходит селективно, а проблема только в том, как разрушить комплексы, то я думаю, что надо поработать над тем, чтобы повысить момент, связанный с выходом продукта.

В то же время при микроволновом облучении без катализатора, не было достигнуто существенно более высоких выходов. Там же вообще нет FeCl_3 . Поэтому не непонятно, каким образом всё же не удаётся выделить из реакционной массы целевой продукт.

Второе замечание: почему не были проведены эксперименты соединения 133е без носителя? Там в условиях приведена таблица 9 (строка 2 и 5).

Третье замечание: диссертант пишет, что потеря молекулы формальдегида по реакции ретро-Фаворского с образованием 3-метилпиридина (135.8). Это может говорить о том, что реакция ретро-Фаворского протекает быстрее, чем исходный алкин взаимодействует с оксимом пинокарвона. Почему это не было использовано для получения других монозамещенных пиридинов? Только в одном случае Вы это исследовали. Такие соединения также представляют интерес для доказательства этого предположения. Необходимо использовать другие замещенные пропаргиловые спирты. Не только тот пропаргиловый спирт, который Вы взяли в работе.

Четвертое, очень интересна реакция получения нопинан-аннелированных пиридинов, конденсацией метилового эфира оксима пинокарвона со стирилом. В то же время автор не обсуждает вероятные пути образования целевого процесса. Кажется, этот вопрос задавали и, кажется, я видел ответ на этот вопрос.

Пятое замечание: добавление воды в реакцию получения 140а является важным. В то же время не понятно использовали ли абсолютный этанол или этанол 96%-ный. Как понять «чем выше содержание воды, тем больше образуется побочных продуктов»? Насколько больше? Скорее всего, в присутствии воды происходит гидролиз ацетата натрия. Учитывался ли этот факт? Как объяснить факторы влияния воды на образование побочных продуктов изо-136? Нет объяснения отсутствия реакции в случае 2-амино- и 4-нитро- замещенных арилиодидов. Может там образовывался, в первом случае, может быть, какие-то конденсированные системы? Может быть, протекала реакция Ульмана быстрее, чем реакция с конденсацией оксима пинокарвона. Автор при использовании 20 мольных процентов ацетата палладия наблюдает выпадение осадка чёрного цвета. Мы очень много изучали реакции с участием ацетата палладия, это частый случай. Но это процесс восстановления палладия. Вот поэтому вопрос, это все же продукт восстановления палладия? Если это продукт восстановления, тогда каким процессом это объясняется? Что окисляется в результате реакции?

Высказанные замечания и вопросы не влияют на мою высокую оценку представленного научного исследования. После изучения диссертационной работы, считаю, что результат работы Устименко Юлии Павловны является заметным вкладом в развитие химии гетероциклических соединений, а именно в синтез хиральных пинопиридинов. Считаю, что по-своему объёму, уровню научно-практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 положения о порядке присуждения ученой степени от 24 сентября 2013 года номер 842, а её автор Устименко Юлия Павловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия. Спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Ответьте, пожалуйста, на вопросы, Юлия Павловна.

Устименко Юлия Павловна

Первый вопрос: мы считаем, что получающиеся соединения образуют с железом либо сами по себе, либо с участием исходных реагентов кинетические устойчивые комплексы. С предложением согласны, в дальнейшем имеет смысл разрушать комплексы более активными реагентами, чем продукты реакции. Второе: в отдельном эксперименте при микроволновом облучении другого пинопиридина на силикагеле показано, что изменение угла оптического вращения не происходит. Третье: да, это хорошая идея. Мы показали этот факт образования монозамещённых пинопиридинов, что может быть дальше быть развито в самостоятельную работу. Четвертое: мы опирались на схему, предложенную в литературе, ключевым моментом которой является каталитическая реакция C-H активации. Схему тогда я пропущу. Пятое: использовали 96%-ный спирт. При увеличении содержания воды увеличивается выход побочного продукта изо-136. Вода меняет растворимость, основность ацетата натрия, что влияет на образование интермедиата III. В случае кросс-сочетания 2-аминоидбензола, возможно протекает реакция Бухвальда-Хартвига с образованием полимерного соединения. 4-Нитроидбензол может выступать окислителем палладия. Шестое: это палладий, который выпадает в результате восстановления. Восстановителем могут выступать как сопряженные оксим пинокарвона, так и этиловый спирт. Так, все. Спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, и наш второй оппонент. Кандидат химических наук, Чибиряев Андрей Михайлович, старший научный сотрудник отдела физико-химических методов исследований Института катализа имени Борескова СО РАН.

официальный оппонент – к.х.н., Чибиряев Андрей Михайлович

Спасибо большое за представление. Рад всех видеть, добрый день еще раз. Мне как последнему выступающему здесь и легче и сложнее выступать. Легче, потому что уже много что было сказано, и я как бы могу на том уже, что сказано, и на что уже отвечено, не останавливаться.

И сложнее, потому что уже много что прозвучало, в том числе и то, что я отмечал в своих замечаниях. Вот, и поэтому я попробую всё-таки так переориентироваться и так построить свою речь, чтобы всё-таки постараться осветить те моменты, которые не в должной степени, как мне показалось, были здесь затронуты ответами и вопросами.

Во-первых, конечно, если мы с вами говорим о планировании вообще всей этой работы, то мне она представляется следующим образом. Как сказала Юлия Павловна, есть такой очень распространённый, такой очень массовый, наверное, особенно для данной Лаборатории терпеновых соединений продукт, который называется оксим пинокарвона. Который всегда в той лаборатории, кстати, из которой в общем-то я тоже выходец, всегда считался таким балластом, от которого все время надо избавляться. И ещё как бы на заре, наверное, этих исследований, я тоже ножкой шаркну и скажу, что я тоже приложился к этой тематике. Вот, мы пытались уже синтезировать на основе пинокарвона различные гетероциклические производные. И я считаю, что вот очень таким достойным продолжением тех пробных работ была работа как раз Васильева Евгения Сергеевича, когда он использовал пинокарвон для синтеза (термин, который они потом придумали) пинопиридина. И здесь вот, по сути дела идёт, как бы, третья ступенька развития всей этой тематики. Мощное развитие я считаю. Это вот работа Юлии Павловны.

Понятно, что ей, с одной стороны, тоже было сложно. Ей надо было отмежеваться от того, что сделал Евгений Сергеевич. Вот, чтобы обозначить новизну собственных исследований, чтобы показать, что нового она принесла, собственно говоря, в органический синтез, и в химию вообще, и по результатам. И здесь у неё была такая дилемма, как размежеваться с тем, что было сделано до и что было сделано после. Я для себя представляю эту работу, как бы состоящую из трех поднаправлений.

Первое поднаправление – это, конечно же, такие реакции циклизации с участием 5-аминاپирозолов. Второе – это вот реакции циклизации с участием ацетиленов и алкенов. И третье – это, собственно говоря, модификации уже имеющегося очень перспективного соединения, в основе которого лежит азафлуоренон.

Если скажем люди, которые идут по стопам или хотят воспользоваться результатами труда, научными результатами, которые получила Юлия Павловна, то первое, наверное, что бы я порекомендовал, если хотите использовать уже готовые по сути дела результаты, идите в сторону азафлуоренонов. Хорошие выходы, хорошие синтезы и очень хорошо иллюстрирующие молекулы. Берите их как метчики, или не знаю там как, в общем их можно использовать в различных очень материалах, которые сейчас сильно востребованы не только в химии, но и у физиков, у медиков и так далее.

Если вы готовите себе плацдарм для более широкой химии и, прежде всего, различных координационных соединений, я бы, конечно, порекомендовал воспользоваться результатами вот первого поднаправления, а именно результатами взаимодействия пинокарвона с 5-

аминопиразолами. И вот здесь как раз, ну мне кажется, что несмотря на то, что не везде были высокие выходы, но сам путь он такой отработанный, и, как мне кажется, есть большие надежды на то, что если вы начнёте варьировать различные условия, различные дополнительно субстраты, то положительный результат, скорее всего, будет у вас на руках, то есть и это как бы гарантирует то, что вы будете иметь очень интересные комплексоны, соединения, которые можно использовать дальше для не только, там скажем, для какой-то координационной химии, но и для хороших таких последующих органического синтеза, органических каких-то превращений.

Ну я бы на самом деле прежде всего остановился на втором поднаправлении, о котором я говорил – это взаимодействие с ацетиленами и алкенами. Мне кажется, что несмотря на то, что там куча ещё до сих пор проблем, что проблемы региоселективности очень серьёзные, проблемы рацемизации, с которыми столкнулся соискатель, невысокие выходы. Мне кажется, что как раз вот здесь вот наибольшие перспективы, прорывные, возможно, результаты, которые получила Юлия, они лежат здесь. И, если кто-то сильно заинтересован вообще в получении гетероциклических соединений на основе подобных молекул, как пинокарвон, я бы рекомендовал обратить внимание именно вот на вторую часть – взаимодействие с ацетиленами и с алкенами. С химической точки зрения, как будто бы понятно, то есть если мы с вами закрыли глаза на условия, да, то первое что приходило на ум — это некая реакция циклизации 4 плюс 2, которая дальше претерпевает ароматизацию, потому что в результате такого циклоприсоединения должны получаться неароматические продукты. А ароматизация происходит за счёт отщепления молекул, молекулы либо H_2O , либо там соответственно метанол или что-то ещё. И тут вот эта сложность, с которой столкнулась Юлия Павловна она как раз заключалась в том, что без катализатора превращение шло как-то совсем-совсем вяло, да, совсем невнятно. А катализ как таковой для 4 плюс 2 присоединения, он, по большому счёту, исключение, чем правило. И тут вот то, что обнаружилось что катализ, в частности палладием, что он обеспечивает продвижение этой реакции, он тоже на самом деле был нетривиальным с моей точки зрения. И я как раз вот специально обратил внимание на этот момент, потому что я считаю, что при всем при том, что оптимальные условия еще далеко не получены, тем не менее обозначено направление, которые с моей точки зрения требует дальнейшей проработки, дальнейшего развития и я почти уверен, что именно в этом направлении лежат следующие очень значимые результаты с точки зрения органического синтеза.

По замечаниям. У меня тоже была серия замечаний, я их все отметил в своём отзыве оппонента. Как бы я их тоже условно разделю тогда. Во-первых, у меня были замечания по литобзору, и я, как уважаемый предыдущий оппонент, тоже прошу не требовать от соискателя, чтобы он отвечал на замечания, связанные с литературным обзором хотя бы просто потому, что для большинства из вас, кто не знакомился с полной рукописью, будет не очень понятно, о чем идет речь. Поэтому я бы предложил позволить ответить соискателю только на те замечания,

которые были по основной части, по экспериментальной части, и по обсуждению. И вот здесь было множество вопросов, связанных с исходным оксимом пинокарвона, с оптической чистотой и так дальше. Я считаю, что здесь действительно была, ну скажем так, определённая недоработка соискателя. Множественные вопросы лишний раз высветили насколько важно было контролировать исходную чистоту, оптическую чистоту пинокарвона. Буквально для каждой стадии. Или, например, иметь условно говоря на полочке целую баночку большую оксима пинокарвона или его метилового эфира, точно знать его оптическую чистоту, никому не давать, чтобы это не расходовали, и значит как такой в хорошем смысле "куркуль" потихонечку брать из этой баночки, но только для того чтобы быть уверенным какова была чистота исходного оксима пинокарвона или его метилового эфира. Потому что мне кажется, что большинство бы вопросов, которые сегодня прозвучали, они бы не прозвучали здесь, если бы было сделано вот таким вот образом. Еще момент, вопрос, который у меня был связан тоже с исходным оксимом пинокарвона. В работе было сказано, что возможно, помимо рацемизации, что там он расходуется, но при этом не образуются продукты. Естественно вопрос, а во что он расходуется? Каковы продукты превращения оксима пинокарвона или его метилового эфира в тех условиях, о которых рассказывал нам соискатель? Этих данных нет в работе, а хотелось бы на самом деле их видеть. Мне мои данные говорят о том, что прежде всего происходит раскрытие, должно происходить, поправлюсь, должно происходить раскрытие оксима пинокарвона до соответствующего оксима из карвона. Это первое. И второе – там происходят какие-то реакции димеризации, о которых, если я правильно услышал, где-то там в ответах прозвучала фраза по поводу олигомеризации (или чего-то ещё) оксима пинокарвона. Мне мои данные, те, которые у меня есть на руках, они мне говорят о том, что, наверное, это были бы основные вообще процессы, которые должны были протекать.

И ещё я бы хотел остановиться на вопросах, связанных вот с той замечательной схемой, которую сгенерировал соискатель, по катализу солями палладия, превращения с раскрытием пинанового остова и т.д. В том числе и в выводах фигурирует, есть такая фраза, что... помимо того, что там есть фраза, что предложена схема, а дальше идет комментарий прям в выводе, что палладий внедряется в связь C1-C7 и так далее. Вот с моей точки зрения доказательств, на самом деле, экспериментальных, того, что происходит внедрение, нет в работе. Поэтому вот я очень настоятельно бы просил соискателя всё-таки сделать развёрнутые комментарии по поводу этой схемы и по поводу, собственно говоря, катализа солями палладия. Если происходит восстановление Pd^{2+} в Pd^0 , какие данные для этого имеются? Что было сделано для того, чтобы это определить? Что является восстановителем, до чего этот восстановитель при этом окисляется. То есть мне этих данных в работе не хватило, поэтому я бы просил соискателя в своих ответах на мои замечания обратить внимание на это.

В целом я бы хотел свою результирующую зачитать. Как здесь уже многократно говорилось, что высказанные замечания и вопросы не снижают мою общую высокую оценку. На

основании проведённого анализа диссертация является заметным вкладом в решение актуальной научно-практической задачи, а именно создание новых синтетических методов построения конденсированных азагетероциклических соединений, в которых ароматическое ядро пиридина аннелировано с алициклическими углеродными фрагментами. Соответствует требованиям пункта 9 положения 842 о присуждении учёных степеней. Представленная работа соответствует паспорту специальности, который сейчас меняется, в данном случае паспорт должен будет быть 1.4.3 – Органическая химия, а именно в пунктах: выделение и очистка новых соединений, открытие новых реакций органических соединений и развитие рациональных методов синтеза сложных молекул. По актуальности, степени обоснованности выводов, достоверности и новизне практической значимости, работа полностью соответствует требованиям ВАК в порядке присуждения ученых степеней, а её автор Юлия Павловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия». Поэтому я членов совета прошу проголосовать "за" при голосовании о присуждении степени. Спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Юлия Павловна, ответьте, пожалуйста.

Устименко Юлия Павловна

Тогда, с разрешения ученого секретаря я пропущу вопросы, которые связаны с литературным обзором, и перейду к вопросам, которые связаны с обсуждением результатов. Итак, четвертое замечание. По результатам ЯМР, данные реакционные смеси представляют собой сложные многокомпонентные композиции, что не позволяет индивидуализировать их составляющие. Пятое: да я согласна. Вариант рацемизации представляется малореальным, а цикл должен сначала раскрыться, а потом собраться обратно. Скорее пиридин переходит в смолу, чем рацемизуется. В работе имеется в виду не «рацемизация» как процесс превращения одного энантиомера в другой с образованием смеси, а потеря оптической активности. При перекристаллизации сырого продукта выпадает рацемат в виде кристаллов, а маточник обогащается одним из энантиомеров. Шестое: то, что касается первого «А» пункта. Полагаем, что восстановителем является этанол. Продукты его окисления не фиксировались. Pd^0 нам необходим, чтобы образовался комплекс I. И напомним, что комплекс I мы фиксировали масс-спектрометрией. «Б» – расчёты показывают, что комплексы III и IV находятся в минимуме энергии, в дополнение к расчётам были зарегистрированы молекулярные ионы этих же комплексов с помощью ESI-MS. И «В» – структура образующегося продукта требует внедрения палладия по связи C1-C7. Мы никаких других продуктов не зафиксировали. То есть, если бы этого внедрения не происходило, то мы не наблюдали бы целевого продукта. По экспериментальной части я пропущу тогда вопрос. А... прочитать? Хорошо. Их прям зачитывать полностью?

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Ответы.

Устименко Юлия Павловна

Ответы. Хорошо. Принципиальным моментом было наличие ароматического фрагмента в структуре целевого соединения. Кроме того, данные по ИК-спектрам в таком виде были представлены в статье. Восьмое замечание. Да, согласна. В этих случаях элементный состав подтверждён также по данным масс спектров высокого разрешения. Девятый. Согласна, к сожалению, опечаток избежать не удалось. Спасибо большое!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Андрей Михайлович, удовлетворены?

официальный оппонент – к.х.н., Чибиряев Андрей Михайлович

Я довольно много общался, поэтому даже то, что здесь не прозвучало, в принципе ответы я получил. Поэтому удовлетворен.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так и сяк, они уже есть? Спасибо, следующий пункт у нас – это общая дискуссия, кто бы хотел выступить? Алексей Васильевич, мы зачитали Ваш отзыв, если вы хотите что-то добавить, то велкам. Если нет, то это не обязательно, это возможность.

член диссертационного совета, научный руководитель – д.х.н., профессор Ткачев Алексей Васильевич

Я, к сожалению, не помню уже, что я там в отзыве написал.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Много хорошего.

член диссертационного совета, научный руководитель – д.х.н., профессор Ткачев Алексей Васильевич

Ну, я надеюсь. Ну, я что могу сказать, у меня от работы с Юлией Павловной только положительные впечатления. Она очень целеустремленная девушка, настойчивая, инициативная. Много, что она сделала в своей диссертационной работе, она сделала по своей собственной инициативе, что я не без удовольствия отмечаю. Я считаю, что Юлия Павловна выросла в самостоятельного исследователя и безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук. Спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Ещё кто-нибудь хочет что-нибудь сказать. Ну давайте тогда я.

Ну, во-первых, так, откровенно говоря, до конца не понял, в чем был глубокий смысл брать пинен... α -пинен высокой оптической чистоты, а потом его зачем-то понижать. Но, к счастью, это

никак не влияет на химические процессы, рацемизации не происходит и соответственно полученные Юлией Павловной результаты легко могут быть перенесены и на случай, от α -пинена с высокой оптической чистотой можем получить соответственно хорошие хиральные лиганды.

Сегодня у нас прошла такая настоящая публичная защита. 16 отзывов на авторефераты. Несмотря на то, что Юлия Павловна отдельно поблагодарила тех, кто написал отзывы без замечаний, большинство из них замечания содержали. Она хорошо ответила на эти замечания. Таким образом, защита в этом смысле, полностью удалась, и вообще можно заключить, что диссертация полностью соответствует всем требованиям предъявляемым кандидатским диссертациям. Лично я буду голосовать "за" и призываю членов диссертационного совета сделать также. Спасибо. А теперь заключительное слово соискателя.

Устименко Юлия Павловна

Я сейчас немного в такой растерянности, как бы не пропустить кого-то, кто что-то сделал для меня. Для меня очень большое количество людей сделало добро, помогло мне на пути к достижению данной цели. Но первое, я хотела бы поблагодарить мою семью и близких. Спасибо мужу, спасибо маме, что она сейчас здесь в зале, бабушке и моим друзьям. Огромное спасибо я говорю моему научному руководителю Ткачеву Алексею Васильевичу, а также Агафонцеву Александру Михайловичу, которые помогли мне вырасти в специалиста. Конечно, ещё много всего придётся изучить, достичь и так далее. Но этим людям я очень благодарна. Всему коллективу лаборатории терпеновых соединений за помощь, за дружескую атмосферу. Это Васильеву Евгению Сергеевичу, Бизяеву Сергею Николаевичу, Домрачеву Дмитрию Васильевичу. Также я хотела бы поблагодарить академика РАН Ананикова Валентина Павловича за предоставленную возможность стажировки в его лаборатории. И отдельные слова благодарности выразить Шутовской Евгении Сергеевне, которая обучала меня каталитическим методам. Также я очень благодарна сотрудникам Лаборатории синтеза комплексных соединений Кокиной Татьяне Евгеньевне и Брылевой Юлии Анатольевне за плодотворное сотрудничество и за всевозможную помощь. Я благодарна сотруднику Лаборатория микроанализа Ластовке Анастасии Валерьевне за очистку ряда соединений. Также сотрудникам химического исследовательского центра коллективного пользования и коллективу лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН. Отдельные слова благодарности я хотела бы сказать моим оппонентам – это профессору Юсубову Мехману Сулеймановичу. Мехман Сулейманович не сказал, что он был моим научным руководителем в Томском Политехническом университете. И Чибиряеву Андрею Михайловичу огромное спасибо за прочтение такого труда, это требует много времени. Спасибо. Также отдельные слова благодарности сотрудникам Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций Пантелеевой Елене Валерьевне и Селивановой Галине Аркадьевне. Эти люди всегда помогали мне, осуществляли поддержку, обучали меня. Спасибо большое. И также эта защита не состоялась бы без помощи нашего учёного секретаря Лузиной Ольги Анатольевны и Улановой Ирины

Валерьевны спасибо, что помогали в оформлении диссертации и советовали при возникновении вопросов.

А также я хотела бы сказать спасибо своим подругам Сколяповой Александrine, Финке Анастасии и подругам, которые приехали поддержать меня из Томска. Это Тулиной Наталье, Подрезовой Екатерине, Мироновой Ирине, Даниленко Наде. Спасибо огромное! Все. Спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Итак, теперь мы переходим к голосованию. Начинаем с выбора счетной комиссии, куда предлагаются задержавшиеся члены диссертационного совета Меженкова, Харитонов, Яровая. Кто «за»? Против? Воздержались? Прошу комиссию приступить к работе.

Внимание! Счётная комиссия готова озвучить результаты.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Уважаемые коллеги, разрешите огласить результат счётной комиссии. Состав диссертационного совета утверждён в количестве 21 человека. Присутствовали на заседании 17 членов диссовета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации – 15. Роздано бюллетеней – 17. Осталось не розданных бюллетеней – 4. Оказалось в урне бюллетеней – 17. Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата химических наук Устименко Юлии Павловне "за" – 17, "против" – 0, недействительных – 0. Юлия Павловна мы вас поздравляем!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, перед поздравлениями, сначала результата надо утвердить. Кто за то, чтобы утвердить протокол счетной комиссии? Против? Воздержались? Единогласно. Теперь поздравляем Вас! Вот теперь Вы кандидат наук.

Всем был разослан проект заключения, вопросы, замечания к нему у членов диссертационного совета есть? Если нет, тогда принимаем его как есть. Кто за то, чтобы принять заключение, которое было разослано? Против? Воздержались? Единогласно.

Все, спасибо.

Председатель диссертационного совета

д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета

д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.