

Утверждаю
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор



Е.Г. Багрянская
«26» марта 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН).

Диссертация Устименко Юлии Павловны на тему «Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона» на соискание ученой степени кандидата химических наук выполнена в Лаборатории терпеновых соединений (ЛТС) НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Устименко Ю.П. работала в ФГБУН НИОХ СО РАН в ЛТС в должности младшего научного сотрудника.

Тема диссертационной работы Устименко Ю.П. утверждена 21 апреля 2021 г. на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол №2 от 21 апреля 2021 г.).

В 2016 году Устименко Ю.П. окончила Томский Политехнический Университет по специальности «Химическая технология», с августа 2016 г. по август 2020 г. обучалась в очной аспирантуре НИОХ СО РАН (приказ о зачислении №523-к от 16.08.2016).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2020 г. ФГБУН НИОХ СО РАН.

Научный руководитель – д.х.н., профессор Ткачев Алексей Васильевич занимает должность заведующего ЛТС НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., доц., старшего научного сотрудника лаборатории исследования процессов в средах повышенной плотности ФГБУН Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН Чибырева Андрея Михайловича на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Устименко Ю.П. посвящена синтезу новых хиральных пинопиридинов на основе оксима пинокарвона. Предложены эффективные подходы к синтезу хиральных нопинан-аннелированных пиридинов на основе указанного монотерпена, в том числе соединений, содержащих спироциклическое ядро спиро[циклопента[1,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-5,9'-ксантена]. Изучена возможность использования реакции С-Н активации оксима пинокарвона с алкинами и алкенами с образованием пинопиридинов ряда замещенных 6,6-диметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов. Найдена каталитическая система на основе палладиевого катализатора, позволяющая проводить сочетание *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами по реакции Мизороки-Хека с образованием производных 4,4,5-триметил-2-арилметилциклогексадиена.

Актуальность темы

Терпеновые соединения представляют собой продукты переработки возобновляемого растительного сырья и являются удобными исходными веществами в органическом синтезе. Многие терпены выделяются из природных источников в энантимерно чистом виде, что позволяет, с одной стороны, рассматривать их в качестве первичных источников хиральности в энантиоселективном синтезе, с другой стороны, даёт возможность синтеза на их основе разнообразных производных в оптически чистой форме, что важно в синтезе биологически активных веществ. α -Пинен является самым распространённым монотерпеновым углеводородом и выделяется из продуктов переработки растительного сырья в виде обоих энантиомеров. По этой причине α -пинен является одним из самых перспективных исходных соединений для построения молекул новых производных различного назначения.

Особый интерес на протяжении многих лет прикован к разработке методов синтеза азотсодержащих производных терпенов, поскольку соединения такого типа представляют интерес как биологически активные вещества, лиганды для энантиоселективного металлокомплексного катализа и для создания хиральных люминесцентных материалов, реагенты для расщепления рацематов и хироспецифического анализа, полупродукты для тонкого органического синтеза. Среди азотсодержащих производных пинанового ряда особый интерес представляют так называемые пинопиридины – группа разнообразных по структуре соединений, в молекулах которых пиридиновый цикл аннелирован с пинановым или нопинановым остовом.

Научная новизна работы

В ходе научного исследования разработан общий метод синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов путем конденсации оксима пинокарвона с 1-арил-1*H*-пиразоло-5-аминами при катализе солями железа (III) и микроволновой активации. На этой основе синтезированы и полностью структурно охарактеризованы новые хиральные 1-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины.

Показана возможность синтеза пинопиридинов конденсацией оксима пинокарвона с алкинами с использованием катализатора Уилкинсона.

Показана возможность синтеза пинопиридинов конденсацией *O*-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами в системе PdCl₂/AgNO₃/MeCN.

Показано, что реакция кросс-сочетания *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами в присутствии палладиевого катализатора сопровождается необычной перегруппировкой пинанового фрагмента в 2,4,4,5-тетраметилциклогекса-2,5-диен.

Разработаны методы сборки новых хиральных спироциклических соединений, построенных из фрагментов дипинодиазафлуорена и замещённых ксантенов.

Теоретическая значимость работы

Фундаментальная ценность работы заключается в разработке новых методов синтеза хиральных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе α-пинена, одного из самых распространенных продуктов возобновляемого растительного сырья. Найдена новая перегруппировка пинанового остова.

Практическая значимость работы

Практическая ценность заключается в разработке методик синтеза новых хиральных нопинан-аннелированных пиридинов, которые представляют большой интерес в качестве хиральных полидентатных лигандов для построения перспективных катализаторов асимметрического органического синтеза, как хиральные вспомогательные реагенты для осуществления разнообразных энантиоселективных превращений, а также могут широко использоваться для создания фотолюминесцентных молекул, которые успешно применяются в исследованиях биологических систем.

Методология и методы исследования

Работа выполнена с применением современных методов органического синтеза, в частности, реакций конденсации, металл-катализируемых реакций и реакций катализируемых суперкислотами. Выделение и очистка продуктов осуществлялась методами экстракции, осаждения, перекристаллизации, тонкослойной и колоночной хроматографий, а также с использованием полупрепаративного ВЭЖХ. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты

химических соединений: спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , температура плавления (ДСК), ИК, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения (EI-HRMS), элементный анализ, поляриметрия, запись спектров флуоресценции, рентгеноструктурный анализ (РСА). Механизм реакции Мизороки-Хека исследован с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS) и квантово-химических расчетов.

Степень достоверности. Достоверность изложенных в работе результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур, тщательностью проведения эксперимента, публикацией основных результатов работы в рецензируемых международных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), элементного анализа, температурой плавления (ДСК), УФ- и ИК-спектроскопии, поляриметрии, спектрами флуоресценции. Для трёх соединений из ряда пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, арилированных оксимов и дипинодиазафлуореновых производных методом РСА установлены молекулярные структуры. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters).

Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 - Органическая химия.

Результаты могут быть использованы в научно-исследовательской практике НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций (Институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН).

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых международных изданиях и тезисы 8 докладов на российских и международных конференциях.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Y.P. Ustimenko, A.M. Agafontsev, V.Y. Komarov, A.V. Tkachev. Synthesis of chiral nopinane annelated 3-methyl-1-aryl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines by condensation of pinocarvone oxime with 1-aryl-1H-pyrazol-5-amines // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – N. 6. – P. 584–586.

2. T.E. Kokina, Y.P. Ustimenko, M.I. Rakhmanova, L.A. Sheludyakova, A.M. Agafontsev, P.E. Plyusnin, A.V. Tkachev, S.V. Larionov. Luminescent Complexes of Zn(II) and Cd(II) with Chiral Ligands Containing 1,10-Phenanthroline and Natural Monoterpenoids (+)-3-Carene or (+)-Limonene Fragments // Russ. J. Gen. Chem. – 2019. – V. 89. – N. 1. – P. 87–95.

3. Y.P. Ustimenko, E.S. Vasilyev, S.N. Bizyaev, T.V. Rybalova, A.V. Tkachev. Synthesis of chiral spirodiazfluorenes // Chem. Heterocycl. Compd. – 2020. – V. 56. – N. 11. – P. 1429–1433.

4. Y.A. Bryleva, Y.P. Ustimenko, V.F. Plyusnin, A.V. Mikheilis, A.A. Shubin, L.A. Glinskaya, V.Y. Komarov, A.M. Agafontsev, A.V. Tkachev. Ln(III) complexes with a chiral 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivative fused with a (–)- α -pinene moiety: synthesis, crystal structure, and photophysical studies in solution and in the solid state // New J. Chem. – 2021. – V. 45. – N. 4. – P. 2276–2284.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

5. J.P. Ustimenko, A.M. Agafoncev. Synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines containing the α -pinene fragment. Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии»: сборник тезисов. Новосибирск, 5-9 июня 2017, С. 128.

6. Ю.П. Устименко, А.М. Агафонцев. Синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, содержащих фрагмент α -пинена. Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включающий Школу молодых ученых: сборник тезисов докладов международной научной конференции. Иркутск, 27 августа – 2 сентября 2017, С. 145.

7. Ю.П. Устименко, А.М. Агафонцев. Синтез хиральных нопинан аннелированных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. Всероссийская молодёжная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии": сборник тезисов. п. Шерегеш, 12-16 марта 2018, С. 85.

8. Yu.A. Bryleva, Yu.P. Ustimenko, E.D. Novikova, A.S. Kupryakov and M.I. Rakhmanova. Luminescent Ln(III) complexes based on chiral terpene-containing ligands. Кластер конференций «InorgChem 2018»: book of abstracts. 16-23 September 2018, Astrakhan, P. 285-286.

9. Ю.П. Устименко Синтез хиральных 3-метил-1-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. XX Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых: сборник тезисов. 20–23 мая 2019, Томск, С. 214.

10. Y.P. Ustimenko, A.M. Agafontsev, E.S. Vasilyev, Yu.A. Bryleva. Synthesis of chiral pyridines containing the α -pinene fragment. International Conference Catalysis and organic synthesis ICCOS-2019: book of abstracts. 15-20 September 2019, Moscow, P. 244.

11. Ю.П. Устименко, А.М. Агафонцев Синтез пинопиридинов с использованием палладиевого катализатора // XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», 12-23 апреля 2021, Москва.

12. Ю.П. Устименко, А.М. Агафонцев Синтез пинопиридинов в условиях металлокомплексного катализа // XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященная 125-летию со дня основания Томского политехнического университета: сборник тезисов. 17-20 мая 2021, Томск, С. 256.

Вклад соискателя в публикациях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. В публикациях 1, 3, 5-7, 9-12 вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной часть 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 ИНХ СО РАН синтезированы металло-комплексы и исследованы их люминесцентные свойства.

Представленные в работе результаты получены автором при его непосредственном участии. Соискателем был проведен анализ литературных данных по тематике исследования, внесен вклад в формирование общего направления работы и постановку конкретных задач. Лично автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, структурную идентификацию продуктов с использованием спектральных данных и выращивание монокристаллов для РСА. Также соискатель внес существенный вклад в подготовку научных публикаций и представлял доклады по теме диссертационного исследования на научных конференциях.

Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Во время выполнения работы Устименко Ю.П. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. Устименко Ю.П. являлась исполнителем грантов РФФИ и РНФ. В период обучения в аспирантуре НИОХ СО РАН Устименко Ю.П. занималась учебно-методической и педагогической практикой. Она активно участвовала в конференциях и проходила стажировки в ИОХ РАН.

Диссертация «Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона» Устименко Ю.П. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 46 чел., в том числе 23 кандидата наук и 9 докторов наук. Результаты голосования: «за» - 41 чел., «против» - нет, «воздержалось» - 5, протокол № 3 от 26.03.2021 года.

Председатель семинара,
Заместитель директора по научной работе, к.х.н.

Морозов Д.А.

Секретарь семинара,
к.х.н.
26.03.2021 г.

Бредихин Р.А.