

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н., профессора Османова В.К. о диссертационной работе Безруковой Елены Валерьевны "Синтез, термические и кислотно-катализируемые превращения 3,3-дифенил-3*H*-пиразолов" представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия (химические науки)

Производные 1*H*-, 3*H*- и 4*H*-пиразолов являются важным и практически значимым классом азотсодержащих гетероциклических соединений. Многие вещества - представители этого класса соединений обладают фунгицидной, бактерицидной, противораковой и противовоспалительной активностью. Поскольку производные пиразола в природе не обнаружены, то их получение возможно только методами химического синтеза. Поэтому разработка эффективных и высокоселективных препаративных методов синтеза пиразолов представляется весьма актуальной задачей.

Применяемый диссертантом в работе подход заключается в использовании реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения активированных этиленов и ацетиленов к диазометану и дифенилдиазометан. Эти реакции приводят к образованию различных 3*H*-замещенных пиразолов, которые далее при нагревании и действии каталитических добавок минеральной кислоты подвергаются перегруппировке Ван Альфена – Хюттеля с образованием производных 1*H*- и/или 4*H*-пиразола.

Однако до настоящей работы не проводилось системного исследования влияния электронных и стерических эффектов заместителей на региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения ДФДМ и ДФ к акцепторно-замещенным ацетиленам, и направления 1,5-сигматропных перегруппировок 3,3-диарил-3*H*-пиразолов и 4-*H*-пиразолов в условиях термоллиза и катализа минеральными кислотами.

Поскольку подобные превращения позволяют существенно расширить ассортимент соединений и получать производные пиразола, труднодоступные иными способами, то синтез новых пиразолов, выявление факторов, влияющих на региоселективность процессов 1,3-диполярного циклоприсоединения и изучение направлений 1,5-сигматропных перегруппировок в ряду 3*H*-пиразолов и 4-*H*-пиразолов является актуальной задачей химии гетероциклических соединений.

Поэтому актуальность выбора объектов исследования не вызывает сомнений.

Объем и структура диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (222 источника). Работа изложена на 189 страницах машинописного текста, включает 22 рисунка, 16 таблиц.

Во введении сформулирована актуальность темы, цели и основные задачи диссертационной работы, ее научная и практическая значимость. Безруковой Е.В. обосновывает выбор объектов исследования, выдвигает выносимые на защиту положения.

Литературный обзор, занимающий 36 страниц, представляет собой обзор имеющихся литературных данных, посвященных синтезу производных 3*H*-пиразолов методом 1,3-диполярного циклоприсоединения 1,3-диполей к различным диполярофилам, и их превращений под действием температуры или минеральных кислот, а также некоторым данным по фотофрагментации 3*H*-пиразолов.

В главе **“Обсуждение результатов”**, занимающей 48 страниц, представлены полученные автором результаты по синтезу новых 3,3-диарил-3*H*-пиразолов, их региоселективности, также направлению и продуктам термических и кислотно-катализируемых превращений, приведены данные по пост-перегруппировке 4*H*-пиразолов, описаны новые примеры *N*→*N* миграции в *N*-ацил- и *N*-метоксикарбонилзамещенных и обратимого переноса протона от одного атома азота к другому в незамещенных 1*H*-пиразолах.

В главе **“Экспериментальная часть”** приведены методики синтеза и физико-химические характеристики для всех полученных автором соединений. Сама экспериментальная часть изложена понятно и подробно.

Выводы, сформулированные на основании второй и третьей части, за исключением первого пункта, вполне обоснованы.

Список литературы, включающий 222 наименования, оформлен по правилам ГОСТа, предъявляемым к квалификационным работам.

Научная новизна и значимость диссертационной работы заключается в следующем:

1. Впервые системно изучена региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения ДФДМ и ДФ к акцепторно-замещенным ацетиленам, выделены и охарактеризованы неизвестные ранее 3*H*-пиразолы, в том числе и спироциклического строения и продукты согласованного [3+6]-циклоприсоединения в реакциях с 1,1,1-трифтор-4-фенилбут-3-ин-2-оном;

2. Разработан препаративный метод получения 3*H*-пиразолов на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения ДФДМ к винилсульфонам с последующим

элиминированием сульфоновой кислоты из образующихся пиразолинов или их окислением;

3. Выявлена зависимость региоселективности термических и катализируемых минеральными кислотами 1,5-сигматропных перегруппировок 3,3-диарил-3*H*-пиразолов от природы и положения акцепторного заместителя при атомах C4 или C5;

4. Установлено, что 4*H*-пиразолы, образующиеся при термоллизе 3*H*-пиразолов, претерпевают пост-перегруппировку Ван Альфена-Хюттеля с образованием соответствующего циклопропена и/или индена (продукт деазотирования нового 3*H*-пиразола) и *N*-акцепторнозамещенного 1*H*-пиразола;

5. Установлен и доказан с использованием квантово-химических расчетов межмолекулярный механизм переноса протонов в 1*H*-пиразолах;

6. Найдены новые примеры межмолекулярной *N*→*N* миграции в *N*-ацил- и *N*-метоксикарбонилзамещенных 1*H*-пиразолах при 180°C;

Важнейшим достоинством диссертации является проведенная диссертантом большая и кропотливая работа по установлению точной структуры полученных соединений, что, несомненно, представляет большой интерес для других химиков, работающих в этой области.

В ходе работы синтезировано, охарактеризовано и выделено 100 новых целевых соединений. Полученные результаты и разработанные методики синтеза, содержат важную информацию для дальнейших исследований как в области органического синтеза в целом, так и в области химии пиразолов, в частности.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы Безруковой Е.В. не вызывают сомнений. В ходе выполнения исследования были использованы современные методологические приёмы и методики органического синтеза. Структуры всех синтезированных в работе соединений подтверждены с применением современных физико-химических методов анализа – РСА, ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

При изучении диссертационной работы и автореферата Безруковой Е.В. возникли следующие замечания и уточняющие вопросы:

1. На странице 54 диссертации приведена таблица 2.1.; в которой представлены данные по региоселективности циклоприсоединения ацетиленов к ДФДМ и ДФ. Эти данные были получены методом ЯМР ¹H спектроскопии каждой реакционной смеси после отделения от неё продуктов саморазложения ДФДМ методом колоночной хроматографии. Однако, как сообщает далее диссертант некоторые 3,3-диарил-3*H*-пиразолы оказались не устойчивы и в реакционной смеси или при выделении в индивидуальном виде подвергались

изомеризации. В связи с этим возникает вопрос, насколько корректны результаты ЯМР-анализа реакционной смеси после колонки, поскольку такой метод очистки сопровождается разрушением или превращениями первоначально образующихся продуктов? И почему не проводили ЯМР-мониторинг исходной реакционной смеси перед колонкой? Кроме того, исходя из длительного времени протекания реакций (до 20 дней) и установленного факта неустойчивости ряда продуктов циклоприсоединения, почему не проводился ЯМР-мониторинг реакционных смесей, содержащих такие продукты с интервалом в несколько дней? Это позволило бы получить более точные данные по соотношению образовавшихся продуктов присоединения по правилу, и против правила Ауверса.

2. В отличие от самой диссертации в автореферате автор не приводит Таблицу 2.1. и ничего не говорит о ЯМР-анализе реакционных смесей. В приведенной Таблице 1 автореферата соотношение региоизомеров приведено в процентах (сумма которых не дает 100%), и по контексту следует, что это препаративные выходы веществ. Соотношение продуктов 2:3 и 4:5 в Таблице 2.1 диссертации и процентных выходов в Таблице 1 автореферата не совпадают. Поскольку многие первичные продукты циклоприсоединения являются неустойчивыми, то препаративные выходы не могут представлять региохимию процессов. С чем связано такое расхождение в изложении материала и отсутствие в автореферате данных по ЯМР-анализу реакционных смесей? Ведь эти результаты являются принципиально важными.

3. Как следует из первого пункта раздела "Заключение", региоселективность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения дифенилдиазометана (ДФДМ) и 9-диазофлуорена (ДФ) к дизамещенным ацетиленам определяется, главным образом, электронными эффектами заместителей, и в меньшей степени их стерическим объемом.... Однако полученные диссертантом результаты, представленные в Таблице 2.1. диссертации, говорят скорее об обратном, т.е. о решающей роли стерических факторов. Так использование стерически незатрудненного диполя (ДФ) приводит к образованию либо только, либо к преимущественному образованию продукта циклоприсоединения по правилу Ауверса. Что касается влияния электронных эффектов заместителей, то не понятно, что под этим понимает диссертант и в чем это проявляется. Если, например, взять значения констант Гаммета для заместителей W , то никакой однозначной корреляции возрастания их величин с увеличением доли продукта присоединения по правилу Ауверса не наблюдается. Скорее здесь опять решающую роль играют стерические факторы заместителей W и R .

4. В главе 5 автореферата и 2.5. диссертации говорится о схожести изомеризации 3-*N*- пиразолов 10 и 3а. Однако в каждом случае идут совершенно разные процессы миграции групп и получаются разные соединения.

5. Следует отметить, что диссертация и автореферат достаточно тяжело читаются. Это обусловлено большим количеством синтезированных соединений и продуктов их превращений, которые отличаются друг от друга лишь положением заместителей, что очень сложно запомнить. При этом довольно часто реакции описываются только в тексте и не приводятся схемы реакций. Читателю предлагается состоятельно искать нужные соединения в предыдущих разделах и составлять схемы в уме. Это можно понять и принять в автореферате из-за необходимости уложиться в нужное число страниц, но что мешало привести подробные схемы всех описываемых реакций в диссертации? Многие промежуточные соединения (особенно в диссертации) не пронумерованы, а буквенная нумерация промежуточных соединений в автореферате и диссертации не совпадает.

Все высказанные замечания носят скорее дискуссионный характер. Они не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают общего благоприятного впечатления от диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней. Диссертация Безруковой Е.В. является законченным фундаментальным научным трудом. Автореферат, за исключением пункта 2 замечаний, полностью отражает содержание диссертации. Следует отметить, что автореферат и диссертационная работа написана научным литературным языком и оформлена в соответствии с нормативными требованиями.

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 статей в российском Журнале органической химии, рекомендованным перечнем ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук. Диссертационная работа Безруковой Е.В. прошла серьезную апробацию, ее результаты докладывались и обсуждались на 7 научных конференциях самого высокого уровня.

Диссертация соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – органическая химия: п.1 “Синтез, выделение и очистка новых соединений”, п.2 “Разработка новых и модификация существующих методов синтеза органических соединений”, п.3 “Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул”.

По актуальности поставленных задач, объему проведенных исследований, а также по значимости и новизне полученных результатов диссертационная работа Безруковой Е.В. “Синтез, термические и кислотно-катализируемые превращения 3,3-дифенил-3Н-пиразолов” полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, как научная квалификационная работа, а ее

автор Безрукова Елена Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки).

Профессор кафедры “Производственная безопасность,
экология и химия” Нижегородского государственного
технического университета им. Р.Е. Алексеева, д.х.н., доцент
(02.00.03 — Органическая химия)



Османов Владимир Кимович

25.01.2020

Контактная информация:

ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»
603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24.

Тел.: 8-9030543705; e-mail: tantalovk@yandex.ru

Подпись Османова В.К. заверяю:

Ученый секретарь НГТУ им. Р.Е. Алексеева,

к.т.н., доцент



И.Н. Мерзляков