

ОТЗЫВ

официального оппонента
на диссертацию Натальи Александровны Черимичкиной
*«Основно-каталитические одnoreакторные синтезы новых карбо- и
гетероциклических систем с участием кетонов и ацетилена»*,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия в диссертационный совет Д
003.052.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

Исследование каскадных химических реакций, сопровождающихся образованием нескольких углерод-углеродных связей, на сегодняшний день является чрезвычайно перспективной областью синтетической органической химии. При этом актуальной задачей этого направления является поиск и систематическое исследование реакций такого типа, приводящих к новым синтетически (в том числе, фармацевтически) важным карбо- и гетероциклическим системам. Как следует из анализа литературы, ацетилен, благодаря его высокой и многогранной реакционной способности, является уникальным строительным блоком для таких реакций, что в значительной степени связано со способностью ацетилена выступать в одной и той же каскадной реакции на разных ее стадиях в качестве и нуклеофильного и электрофильного реагента. Все это делает очевидным необходимость поиска новых синтетически важных реакций каскадного типа с участием ацетилена. Одним из направлений в этой области является исследование реакций ацетилена, проводимых в суперосновной среде. Многолетние систематические исследования, проводимые сотрудниками Иркутского института химии им. Фаворского СО РАН под руководством академика Б.А. Трофимова, позволили разработать огромный спектр химических превращений такого типа, позволяющих синтезировать самые разнообразные сложные химические соединения, имеющие совершенно четкие перспективы практического применения. К таким процессам, безусловно, относится и еще несколько лет назад неизвестная реакция кетонов с арил(гетарил)ацетиленами под действием супероснований –присоединение кетонов как С-нуклеофилов к ацетиленам. При

этом реакция кетонов с незамещенным ацетиленом (простейшим представителем алкинов), в результате которой эти две молекулы диастереоселективно организуются в сложные бициклические структуры, представляющие собой производные феромонов насекомых и гормонов теплокровных, а также перспективные строительные блоки для тонкого органического синтеза, остается на сегодняшний день малоизученной.

В этой связи следует отметить, что диссертационная работа Черимичкиной Н. А. является примером исследования в чрезвычайно **актуальной** области поиска и изучения каскадных реакций кетонов с незамещенным ацетиленом, обеспечивающих однореакторные синтезы новых практически важных карбо- и гетероциклических систем.

Диссертация изложена на 117 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения собственных результатов автора, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 246 наименований. Работа содержит 10 таблиц, 5 рисунков и 50 схем.

В литературном обзоре подробно описаны примеры существующих на сегодняшний день примеров использования реакции нуклеофильного присоединения кетонов к замещенным ацетиленам в синтезе карбо- и гетероциклических систем. Автору удалось продемонстрировать, что данная реакция не только открывает неизвестные грани химии ацетиленов и кетонов, но и быстро становится основой для высокоэффективных, зачастую однореакторных синтезов синтетически (в т.ч., фармацевтически) важных соединений. Анализ литературы позволил автору убедительно показать, что реакция кетонов с незамещенным ацетиленом, в результате которой две молекулы кетона и две молекулы ацетилена, претерпевая каскад превращений, диастереоселективно организуются в сложные бициклические структуры, тем не менее, является малоизученной. **Практическая важность** образующихся продуктов, а также уникальность самой реакции (высокая хемо-, регио- и стереоселективность) и определили основную цель диссертационной работы. Среди нерешенных проблем в этой области автором совершенно справедливо сформулированы отсутствие каких-либо данных о границах применимости исследуемой реакции (т.е.

распространение на другие классы кетонов), а также об основных факторах, контролирующих ее хемоселективность (для получения возможности управления хемоселективностью).

Изложение собственных результатов автор начинает с анализа результатов оптимизации условий синтеза функционализированных бициклооктанов на модельных реакциях пинаколина и циклогексанона с незамещенным ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО. На основании данных, полученных в ходе этого, безусловного, необходимого этапа исследований, автором были выбраны условия проведения процесса и выделения продукта реакции. Используя результаты, полученные при исследовании модельных реакций, автором была изучена реакция диалкил- и циклоалкилкетонс с ацетиленом. К несомненным достоинствам этой части работы можно отнести широкий набор кетонов, использованный автором, что дает четкое представление о границах применимости исследуемого процесса. При этом автор демонстрирует не только хорошее владение самой методикой препаративного получения целевого продукта, но и интерпретацией данных ЯМР спектроскопии о составе и строении продуктов. Кроме того, автором, очевидно хорошо владеющим представлениями о механизмах близких реакций органической химии, предлагаются весьма разумные и обоснованные схемы механизмов образования наблюдаемых продуктов. В работе проанализированы вопросы протекания реакции по предполагаемому маршруту и сделаны логически обоснованные выводы. Закономерным результатом этой части исследований, подтверждающим правильность выбора подхода к систематическому изучению процесса, является разработанный автором одnoreакторный синтез алкилзамещенных 7-метилен-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октанов, обеспечивающий прямой путь к новым производным феромонов насекомых и их ранее неизвестным тетрациклическим семействам. Немаловажным фактором разработанного автором метода является доступность используемых реагентов и относительно мягкие условия проведения процесса.

Вторая часть работы посвящена одnoreакторному синтезу 3-ацилциклопентен-2-ол-1-ов из кетонов и ацетиленов в суперосновной системе

КОН/ДМСО. Данный продукт образовывался в качестве минорного в ходе реакции образования бициклооктанов, исследованию которой посвящена предыдущая часть диссертационной работы. На основании обзора литературных данных автором совершенно справедливо обосновывается высокая практическая значимость производных циклопентена. При этом, однако, отмечаются существующие проблемы синтеза таких производных, связанные с трудоемкостью и многостадийностью существующих к моменту написания диссертации процедур, а также высокой стоимостью реагентов. Таким образом, совершенно логичным представляется проводимый автором в данной части работы систематический анализ условий проведения процесса и разработка селективного одnoreакторного синтеза ацилциклопентенолов из кетонов и ацетиленов. При этом поиск оптимальных условий проведения процесса, как и в случае с ранее описанным синтезом бициклооктанов, проводился на модельной реакции ацетофенона с ацетиленом. Автором был проведен целенаправленный скрининг оптимальных условий синтеза и выделения целевого продукта – производного циклопентена. Для определения границ применимости реакции и разработки препаративно приемлемого селективного синтеза ацилциклопентенолов автором в выбранных условиях была проведена широкая серия экспериментов с использованием набора арил- и гетероарилкетонных, а также различных 1,5-дикетонных. К несомненным достоинствам работы следует отнести тот факт, что автор выдвигает базирующиеся на основании получаемых ею экспериментальных закономерностях гипотезы механизма изучаемого процесса, а также рационально планирует и проводит для подтверждения своих предположений дополнительные проверочные эксперименты. Закономерным результатом этой части диссертационного исследования стали обнаруженные в ходе систематического изучения особенности новой одnoreакторной диастереоселективной сборки функционализированных циклопентенолов (3-ацилциклопентен-2-ол-1-ов) из двух молекул кетона и двух молекул ацетиленов. Автором также доказано, что интермедиатами этой сборки являются 1,5-дикетоны. Кроме того, разработан одnoreакторный синтез ацилциклопентенолов

на основе реакции 1,5-дикетонов с ацетиленами, который подтверждает схему образования ацилциклопентенолов из кетонов и ацетилена.

Третья часть работы посвящена исследованию реакции ацетилена и кетонов с объемными заместителями в суперосновной системе КОН/ДМСО, приводящей к образованию полизамещенных фуранов. Как и при исследовании описанных выше реакций, автором на начальном этапе проводилась оптимизация условий проведения процесса на модельной реакции мезитилметилкетона с ацетиленом. Проведенное систематическое исследование позволило выбрать условия проведения процесса, сопровождающиеся высокими значениями выхода продукта. Использование широкого набора стерически затрудненных кетонов в реакции с ацетиленом в выбранных условиях позволило достичь высоких препаративных выходов продуктов (до 86%). Строение получаемых продуктов было доказано не только методом ЯМР спектроскопии, но и с помощью РСА. Также следует отметить, что автором вновь были обоснованно выдвинуты гипотезы механизмов образования продуктов, а также грамотно спланированы и проведены проверочные эксперименты. Результатом этой части работы явилась разработка одnoreакторного синтеза фуранов с объемными ароматическими, конденсированными ароматическими, гетероароматическим и металлоценовым заместителями из одной молекулы кетона и двух молекул ацетилена в присутствии системы КОН/ДМСО.

Таким образом, результатами работы стала разработанная и систематически изученная серия каскадных реакций, на основе которых разработаны одnoreакторные синтезы чрезвычайно важных с синтетической точки зрения алкилзамещенных 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов, ацилциклопентенолов, а также фуранов, сопряженных с объемными ароматическими, гетероароматическими и металлоценовыми системами. Ценность получаемых продуктов для тонкого органического синтеза не вызывает сомнений, и позволяет предположить широкие перспективы их **практического применения**.

При выполнении диссертационной работы Натальей Александровной был использован широкий набор физических и физико-химических методов анализа:

ЯМР- и ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ. Все экспериментальные процедуры синтеза описанных соединений тщательно описаны в экспериментальной части и их результаты не вызывают сомнений. Комплексное использование вышеперечисленных методов, а также интерпретация полученных результатов на высоком профессиональном уровне обеспечивают высокую степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность.

Следует отметить ряд вопросов и замечаний.

1. Из текста диссертации невозможно понять, какое мольное соотношение ацетилена и кетона использовалось для проведения описанных в работе реакций. Приведенные данные о давлении ацетилена без данных о его растворимости в ДМСО не позволяют читателю самому рассчитать это соотношение. Если при использованных давлениях ацетилена в реакторе и/или в реакционном растворе создавался значительный избыток ацетилена, стоило об этом прямо упомянуть в тексте.
2. Некоторые важные экспериментальные факты, описанные в работе, автором никак не объясняются. Например, на стр. 37 в табл. 1 происходит достаточно резкое увеличение выхода продукта и селективности реакции при изменении температуры ее проведения всего на 10°C (от 70°C до 80°C). Тот же вопрос относится и к табл. 2 на стр. 38.
3. На стр. 44 и 53 автором сделано предположение о возможной роли катиона калия и его лиганда ДМСО как темплата, организующего исходные вещества и интермедиаты. При этом совершенно отсутствуют какие-либо пояснения о том, на основании каких результатов автором была выдвинута эта гипотеза. Если на этот счет существуют какие-либо литературные данные (при отсутствии собственных проверочных экспериментов диссертанта), необходимо было бы их привести для лучшего понимания логики автора.

4. Имеется ряд замечаний, связанных с неточностью формулировок или стилистическими недочетами.

а) на стр. 9 при описании известной реакции арил- и гетарилацетиленов с кетонами читателю не сразу становится понятно, что интермедиаты **А, Б** и т.д. относятся к схеме 1.2.

б) в тексте литературного обзора присутствует фраза «Реакция эффективна в ряду различных арил- и гетарилацетиленов, а также в случае функционализированных ацетиленов». Непонятно, почему автор относит арил- и гетарилацетилены к нефункционализированным.

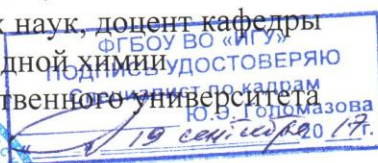
в) при написании литературного обзора автором упомянут положительный эффект подкисляющих добавок в одnoreакторном синтезе ацилированных терфенилов и конденсированных полиароматических соединений в суперосновной среде. Хотелось бы видеть какие-то пояснения этого эффекта, поскольку непонятно, какой эффект дает такая добавка в условиях применения суперосновной среды.

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертации, которая является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение **актуальных** задач – в результате систематического изучения новых основно-каталитических каскадных реакций ацетилена с кетонами, установлены границы их применимости, а также определены основные факторы, контролирующие их хемо-, регио- и стереоселективность. Решение этих задач имеет существенное значение для развития новых эффективных селективных одnoreакторных синтезов практически важных карбо- и гетероциклических систем.

Публикации (9 статей в журналах из Перечня ВАК) и материалы научных конференций в полном объеме раскрывают и передают содержание диссертации. Основные выводы работы хорошо аргументированы, экспериментально обоснованы и не вызывают сомнений. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Диссертационная работа соответствует требованиям положения ВАК РФ (П. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Наталья Александровна Черимичкина заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент,
кандидат химических наук, доцент кафедры
физической и коллоидной химии
Иркутского государственного университета



Анна Аркадьевна
Курохтина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Иркутский государственный университет» (ФГБОУ
ВО «ИГУ»)

664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1

тел. 8(3952)52-10-62

e-mail: anna_arkadyevna@mail.ru