

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Карнаковой Софьи Олеговны

Новые реакции димеризации енолизируемых алкинонов,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)

Актуальность работы. Работы, посвященные синтезу и реакционной способности кислородсодержащих циклов, наряду с их азотистыми аналогами, уверенно разделяют первые места по количеству публикаций в области гетероциклической химии. При этом производные фурана и пирана – распространенные фрагменты природных молекул и биологически активных субстанций, оказываются наиболее частыми объектами исследований. С другой стороны, на протяжении более полувека сотрудники Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского исследуют производные ацетилена в качестве дешевой и, фактически, неисчерпаемой альтернативы для создания на их основе малостадийных методов получения аза-, окса- и тиагетероциклов. Рецензируемая работа объединяет оба эти актуальные направления. Карнакова С. О. разработала метод получения алкинилалкилкетонов и использовала последние в качестве билдинг-блоков для сборки полизамещенных фуранов, недоступных иными способами.

Научная новизна. Известно, что алкинилалкилкетоны, несущие атом водорода в альфа-положении относительно карбонильной группы, под действием оснований склонны к депротонированию и последующей енолизации. При этом, как показано в литературном обзоре диссертации, образуются чрезвычайно реакционноспособные анионные интермедиаты, которые в дальнейшем могут претерпевать неожиданные превращения под действием электрофильных частиц. В диссертации впервые показано, что при использовании в качестве алкильного заместителя циклопропанового кольца, под действием *трет*-бутильного аниона, алкинил(циклопропил)кетоны быстро димеризуются с образованием уникальной по своей структуре системы 5-оксаспиро[2.4]гептанона (**100**). Замена циклопропанового заместителя на другую вторичную алкильную группу позволила получить доступ к тетразамещенным фуранам типа **114**. Здесь наилучшие результаты были достигнуты в суперосновной среде (*t*BuOK/ДМСО). Введение в ту же реакцию циклогексилзамещенных алкинов **1** открыло путь к частично гидрированным фуран-3-онам типа **119**. Полученные результаты были истолкованы с использованием, как качественных теоретических представлений о механизмах реакций (теория ЖМКО и орбитальный контроль), так и с помощью количественного анализа энергий переходных состояний реакций циклизации методом DFT. Последнему методу в диссертации уделено значительное место. Данные проделанных расчетов позволят в дальнейшем предсказывать

основной канал трансформаций под действием оснований при варьировании заместителей R^1 и R^2 в кетонах **1**. Таким образом, опираясь на формально одни и те же субстраты, но варьируя условия, а также природу заместителей при тройной связи и карбонильной группе, автору диссертации удалось обнаружить и описать ранее неизвестные методы построения фуранового кольца.

Практическая значимость. Базируясь на дешевом коммерчески доступном сырье (терминальные алкины и хлорангидриды карбоновых кислот), диссертант разработал общий метод получения исходных для дальнейших циклизаций алкинилалкилкетонов **1** (35 соединений). На их основе далее была получена целая палитра оксагетероциклов, в основном, производных фурана. Двухстадийный метод получения производных фурана, разработанный Карнаковой С. О., имеет очевидную практическую ценность, а по своей простоте может сравниться с известными классическими методами образования фуранового ядра Фейста-Бенари и Пааля-Кнорра. Отметим, что замещенные фураноны являются частым структурным мотивом лекарственных препаратов начиная с аскорбиновой кислоты и заканчивая более сложными по строению фирококсибом, аскофураноном, и др. Таким образом, практическая значимость работы заключается в создании нового метода получения производных фурана с высоким потенциалом полезной биологической активности на основе доступных ациклических предшественников ацетиленового ряда.

К наиболее интересным и практически важным достижениям диссертанта, безусловно, следует отнести обнаружение реакции димеризации “ α -енолизируемых алкинонов”, реализуемой с хорошим выходом для субстратов, содержащих циклопропильный заместитель при карбонильной группе. В результате этой необычной циклодимеризации регио- и стереоселективно формируется система 5-оксаспиро[2.4]гептана. Отметим, что в ходе оптимизации как этой, так и других реакций, автором были опробованы многие десятки наборов различных условий (см. таблицы 1–4), что позволяет увидеть объем проделанной работы, а также оценить экспериментальное мастерство Карнаковой С. О.

Отметим также уникальные способы создания 3-(2H)фуранонов димеризацией изоалкил(алкинил)кетонов в системе $t\text{BuONa/PhMe}$ и кросс-циклизацию втор-алкил(алкинил)кетонов в присутствии внешних электрофилов и PPh_3 .

Механизмы реакций и структуры интермедиатов, предложенные автором рецензируемой работы для основно-катализируемых циклизаций, логичны, внутренне непротиворечивы и, по всей видимости, отражают истинные пути образования конечных продуктов.

Литературный обзор, предшествующий обсуждению результатов, посвящен использованию енолизируемых алкинонов в синтезе гетероциклов. Позволяет читателю

изучить результаты, полученные до работ диссертанта в области циклизации кетонов ацетиленового ряда. Материал логично разбит на две главы, в которых обсуждаются реакции димеризации алкинонов, а также их взаимодействие с другими карбонильными соединениями, протекающее по схеме альдольно-кетоновой конденсации. Нестандартные превращения реактантов пояснены механизмами реакций. Литературный обзор фактически лишен ошибок.

Экспериментальная часть диссертации также выверена, содержит все необходимые данные, требующиеся для идентификации продуктов. Методики синтеза, по мнению рецензента, изложены корректно и позволят воспроизвести экспериментальные результаты в других лабораториях. Спектральные характеристики образцов соединений приводятся с должной степенью точности, что в будущем позволит идентифицировать описанные вещества в продуктах других реакций. Практически не содержат ошибок данные элементного анализа. Спектры ЯМР соединений, несущих атомы фтора, приводятся с указанием характеристичных КССВ $J_{\text{Х, F}}$, включая дальние.

Замечания.

1. Значительные усилия, предпринятые диссертантом для оптимизации выходов продуктов и селективности реакций, в ряде случаев оказались недостаточны. Образование смесей, невысокая конверсия, нестабильность или низкие выходы целевых продуктов несколько обесценивают практическую пользу результатов (см. схемы 2.20, 2.27, 2.29 и др.). Следует пояснить на нескольких примерах, почему в длинном перечне экспериментов реакции не проводились до полной конверсии исходных. И это с учетом того, что часто превращения занимали от 5 мин до 2 ч.
2. Автор и в литературном обзоре, опираясь на опубликованные аналогии, и при помощи компьютерных расчетов, и с привлечением экспериментальных методов попытался дать объяснение для “аномального” поведения циклопропилзамещенных алкинонов. Только они способны превращаться в димеры с приемлемым выходом. Можно ли в ходе защиты пояснить на двух гомологах, содержащих циклобутильный и циклопропильный заместители, в чем кроется причина их различного поведения в присутствии оснований. Не предпринимались ли попытки модулировать кислотные свойства альфа-протонов путем введения в молекулу иных функций, нежели алкильные?
3. Каково пространственное расположение заместителей в пятичленном цикле фуранонов **139e** и **139z**. Как это было доказано? Следует пояснить к какому конкретному диастереомеру относятся сигналы в спектрах ЯМР соединения **101**.
4. В работе присутствуют неточности, опечатки и ненаучные обороты. Они не касаются общего смысла и мало влияют на восприятие материала. Перечислим некоторые из обнаруженных.

- а) Оправдан ли подобный метод очистки “Триэтиламин ... перед использованием перегоняли над пятиокисью фосфора ...” ?
- б) “барьер активации превращения **133** в **134** ($\Delta G^\ddagger = 23.9$ ккал/моль)” на схеме 2.25 барьер указан, как -24.9.
- в) стр. 41. Error! Bookmark not defined.],
- г) Аурон – это бензоконденсированный флаваноид и называть ауриноподобными веществами замещенные фураны, полученные в диссертации, скорее всего, не следует.
- д) стр. 88. циклогексил(циклогесилиден
- е) стр. 93. Мгц и др.

Достоверность полученных Карнаковой С. О. результатов вытекает из их обнародования в рецензируемых периодических изданиях (Organic and Biomolecular Chemistry, European Journal of Organic Chemistry, Mendeleev Communications, Advanced Synthesis and Catalysis), а также из широкого использования диссертантом всех современных методов физико-химического анализа для подтверждения строения вещества (2D ЯМР, масс-спектрометрия, включая HRMS, PCA и элементный анализ). Эти методы необходимы и достаточны для надежного установления строения продуктов превращений.

Как упоминалось в предыдущем абзаце, основные результаты диссертационного исследования изложены в 4 статьях в ведущих международных научных журналах, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, входящих в перечень ВАК, а также представлены в виде тезисов докладов на пяти российских и международных конференциях. Содержание научных работ и автореферата диссертации всецело отражают основные положения и выводы диссертации. Автореферат содержит информацию, необходимую для оценки научного уровня работы диссертанта, его научное содержание идентично диссертации.

Проверка текста диссертации при помощи программно-аппаратного комплекса «Антиплагиат» (https://antiplagiat.ru/home_2024/) показала высокую оригинальность текста диссертации. Доля заимствований не превышает 12%, что, безусловно, является хорошим показателем для подобного рода работ (отчет о проверке на заимствования прилагается к настоящему отзыву).

Подводя итог изложенному выше, можно утверждать, что по актуальности темы, степени обоснованности положений и выводов, сформулированных в диссертации, их достоверности и научной новизне, рассматриваемая диссертационная работа «Новые реакции димеризации енолизируемых алкинонов» соответствует критериям, установленным пп. 9–14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842 (с изменениями). Автор диссертации, Карнакова Софья Олеговна, заслуживает присуждения

ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Зубков Фёдор Иванович

доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия)

доцент кафедры органической химии

ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы»,

тел. + 7 916 142 03 86

e-mail: fzubkov1973@gmail.com

Адрес места работы:

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (ФГАОУ ВО «РУДН»)

<https://www.rudn.ru/contacts>

телефон: +7 (495) 434-70-27; e-mail: rector@rudn.ru

Подпись Зубкова Фёдора Ивановича удостоверяю

Учёный секретарь Учёного совета РУДН

доктор исторических наук, доцент,

17 марта 2025 г.



К.П. Курылев