

УТВЕРЖДАЮ:

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского
центра «Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН»

д.х.н.

Иванов А.В.

25 декабря 2024 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
«Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН» (ИрИХ СО РАН)
о диссертационной работе Карнаковой Софьи Олеговны, представленной на
соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа «Новые реакции димеризации енолизируемых алкинонов» выполнена в лаборатории неопределённых гетероатомных соединений ФГБУН Федерального исследовательского центра «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН».

В период подготовки диссертации соискатель Карнакова Софья Олеговна проходила обучение в аспирантуре ФГБУН Федерального исследовательского центра «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН» (31.08.2021 – 31.08.2025). В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника ИрИХ СО РАН.

В 2021 году окончила магистратуру химического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» по направлению «04.04.01 Химия». Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 г. ФГБУН Федеральным исследовательским центром «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН».

Научный руководитель – доктор химических наук Шабалин Дмитрий Андреевич, ведущий научный сотрудник лаборатории неопределённых гетероатомных соединений ФГБУН Федерального исследовательского центра «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН».

ВЫПИСКА

из протокола № 192 от 19 декабря 2024 года заседания специализированной секции «Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений» Учёного совета ФГБУН Федерального исследовательского центра «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН».

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 33 члена (в т. ч. д.х.н. – 11, к.х.н. – 22) специализированной секции «Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений» Учёного совета ИрИХ СО РАН.

СЛУШАЛИ: доклад по диссертационной работе Карнаковой Софьи Олеговны «Новые реакции димеризации енолизируемых алкинонов».

В ОБСУЖДЕНИИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ: д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.; д.х.н. Рулёв А.Ю.; д.х.н. Беляева К.В.; д.х.н., профессор Шаинян Б.А.; д.х.н., доцент Шмидт Е.Ю.; к.х.н. Кондрашов Е.В.; к.х.н. Поздняков А.С.; к.х.н. Лобанова Н.А.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: д.х.н., г.н.с. Беляева К.В. (лаборатория непердельных гетероатомных соединений ИрИХ СО РАН) и к.х.н., с.н.с. Кондрашов Е.В. (лаборатория галогенорганических соединений ИрИХ СО РАН).

Рецензии положительные.

В процессе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие ВОПРОСЫ:

д.х.н., профессор Шаинян Б.А. Правомерно ли называть 3(2*H*)-фуранон и 4-пирон региоизомерами?

д.х.н. Рулёв А.Ю. Из ваших данных можно сделать вывод, что спироциклопропаны неустойчивы в основных системах. Почему при проведении дальнейшей работы вы не использовали менее основной *трет*-бутоксид натрия? Для чего при проведении оптимизации синтеза 3(2*H*)-фуранонов был использован такой кислый спирт как трифторэтанол, который привел к образованию слабого основания?

д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б. Почему циклопропильный заместитель при карбонильной группе в алкиноне не вступает в сопряжение? Использовались ли в реакции с 4-метоксибензальдегидом алкиноны с другими заместителями при карбонильной группе, кроме *n*-пропильного? Чем можно объяснить стабильность циклобутенового интермедиата, который образуется в результате реакции димеризации?

д.х.н., доцент Шмидт Е.Ю. Наблюдались ли продукты димеризации при проведении реакции алкинонов с альдегидами? Почему система *трет*-бутоксид натрия/толуол способствует первой стадии реакции, но затрудняет последующую стадию циклизации?

д.х.н. Беляева К.В. Возможны ли реакции димеризации алкинонов, инициируемые атакой жёсткого кислородного центра на карбонильную группу?

к.х.н. Кондрашов Е.В. Не могли бы вы прокомментировать получение исходных *втор*-алкил(алкинил)кетонов? Как происходит металлокомплексный катализ, какую роль в реакции играют катализаторы на основе палладия и меди? Почему были выбраны именно такие загрузки катализаторов? Одной из стадий образования 3(2*H*)-фуранонов является стадия внутримолекулярной атаки кислород-центрированного нуклеофила на тройную связь. Способствует ли электроноакцепторный заместитель протеканию этой реакции? Почему алкиноны с алкильными заместителями при тройной связи не приводят к образованию спироциклопропанов? Почему в реакции алкинонов с альдегидами *трет*-бутоксид калия в отличие от трифенилфосфина даёт плохой результат? Не рассматривали ли

возможность протекания побочных реакций, например, реакции Канницарро? На слайдах с расчётами параметров реакции указан расчётный метод, но не указан метод учёта сольватации. Эти реакции считали в газовой фазе? Что вы понимаете под терминами термодинамический и кинетический путь реакции? Фиксировали ли вы цвиттер-ион, образование которого предполагаете в реакции алкинонов с альдегидами?

к.х.н. Поздняков А.С. При оптимизации условий реакции димеризации были проведены опыты в течение и 2 часов, и 5 минут, при этом выходы продуктов составили 31% и 50%, соответственно. Почему?

к.х.н. Лобанова Н.А. Почему алкинон с 4-метоксифенильным заместителем в реакции димеризации приводит к образованию спироциклопропана, а в реакции алкинона с 4-метоксисбензальдегидом ожидаемый оксацикл не образуется?

В процессе обсуждения диссертационной работы были высказаны следующие **ЗАМЕЧАНИЯ**:

д.х.н. Рулев А.Ю. Следует уточнить номенклатурное название исходных соединений и рассмотреть альтернативные названия работы.

д.х.н. Беляева К.В. В случаях упоминания стереоселективности реакции рекомендую конкретно указать конфигурацию образующихся изомеров.

к.х.н. Кондрашов Е.В. В экспериментальной части необходимо проверить номенклатурные названия синтезированных соединений и добавить данные РСА.

По итогам обсуждения диссертации «Новые реакции димеризации енолизируемых алкинонов» **принято следующее ЗАКЛЮЧЕНИЕ**:

Актуальность работы. Поиск простых и эффективных методов синтеза сложных молекулярных систем с использованием доступных реагентов и катализаторов является одной из важных задач в органической химии. В этом направлении весьма привлекательными являются открытые и систематически развиваемые в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского каскадные реакции с участием ацетиленов и кетонов в присутствии супероснований, приводящие к новым фармацевтически важным карбо- и гетероциклическим системам.

Очевидно, что сочетание аналогичных реакционных центров – ацетиленовая связь, карбонильная и С-Н активная группы – в одной молекуле может привести к открытию новых каскадных реакций. Примером таких молекул являются α -енолизируемые алкиноны, которые содержат два сопряженных электрофильных центра (тройная связь и карбонильная группа), а также С-Н активный алкильный заместитель в α -положении к карбонильной группе, предрасположенный к депротонированию и генерации анионных интермедиатов.

Несмотря на многолетние интенсивные исследования химии алкинонов, изучению реакционной способности α -енолизируемых алкинонов уделялось гораздо меньше внимания. При этом основными объектами исследования являлись метилалкиноны, в то время как ацетиленовые кетоны, содержащие вторичные алкильные заместители при карбонильной группе, до сих пор изучены в меньшей степени.

В связи с этим, целью работы стал поиск новых каскадных сборок, инициируемых депротонированием *втор*-алкил(алкинил)кетонов, и разработка на

их основе удобных методов синтеза практически важных гетероциклических систем.

Для достижения цели решались следующие задачи:

1. Синтезировать представительный ряд *втор*-алкил(алкинил)кетонов на основе палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания ацилгалогенидов с терминальными ацетиленами.

2. Изучить особенности димеризации полученных *втор*-алкил(алкинил)кетонов в различных условиях генерирования анионных интермедиатов с целью создания новых подходов к практически важным гетероциклическим системам.

3. Получить первичные данные об особенностях реакционной способности *втор*-алкил(алкинил)кетонов в реакциях циклизации с некоторыми электрофилами.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Концептуально новые энерго- и ресурсосберегающие, атом экономные и экобезопасные методы органического синтеза и фундаментальные химические реакции на основе ацетилена и других продуктов газо-, нефте- и углепереработки в интересах фармацевтики, медицинской химии, высоких технологий и оригинальных импорт-замещающих малотоннажных производств» (регистрационный номер 121021000199-6).

Научная новизна и практическая значимость работы. Главным итогом проведенных исследований стало создание новых методов построения разнообразных функционализированных гетероциклических систем на основе *втор*-алкил(алкинил)кетонов, малоизученного класса строительных блоков. Впервые получены фундаментальные данные о реакционной способности *втор*-алкил(алкинил)кетонов в реакциях димеризации и сформулированы основные закономерности генерирования анионных интермедиатов в различных каталитических условиях.

На основе реакции димеризации алкинил(циклопропил)кетонов в присутствии каталитической системы *t*-BuOK/*t*-BuOH/ТГФ разработан регио- и стереоселективный метод синтеза аураноподобных 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов. Показано, что природа циклопропильного заместителя оказывает исключительное влияние на направление каскадной реакции вследствие образования неклассических енолят-ионов, карбанионный центр которых не стабилизируется р-π сопряжением с карбонильной функцией из-за напряженной природы циклопропанового кольца.

Создан новый хемо-, регио- и стереоселективный подход к редким фармацевтически привлекательным 3(2*H*)-фуранонам на основе димеризации *втор*-алкил(алкинил)кетонов в каталитической системе *t*-BuONa/толуол. Установлено, что каскад превращений инициируется депротонированием *втор*-алкил(алкинил)кетонов и присоединением углерод-центрированного нуклеофила к тройной связи.

Показана возможность получения продуктов кросс-циклизации *втор*-алкил(алкинил)кетонов с некоторыми электрофилами в системе PPh₃/MeCN.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений методами спектроскопии ЯМР [^1H , ^{13}C], в том числе двумерными гомо- и гетероядерными спектрами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], данными масс-спектрометрии, в том числе масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), рентгеноструктурного и элементного анализа.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор совместно с руководителем планировал работу, самостоятельно выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации спектральных и расчетных данных. Опубликованные статьи подготовлены при непосредственном участии автора.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в высокорейтинговых журналах и тезисы 5 докладов. Отдельные результаты работы представлены в виде устных докладов на XXIII Международной конференции «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2022), школе-конференции молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» (Домбай, 2023), Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 2023), XXVII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2024), Всероссийской конференции «Химия неопределенных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посвященной научному наследию М. Г. Кучерова (Санкт-Петербург, 2024), а также на конкурсе проектов молодых ученых ИрИХ СО РАН (Иркутск, 2022, 2023).

Материалы диссертационной работы достаточно полно изложены в работах, опубликованных соискателем.

Автореферат диссертационной работы соответствует её содержанию.

Диссертационная работа отвечает требованиям пункта 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источник заимствования.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата наук является научно-квалификационной работой, в которой были получены фундаментальные данные о реакционной способности *втор*-алкил(алкинил)кетонов в реакциях димеризации и на их основе разработаны удобные методы построения разнообразных функционализированных гетероциклических систем. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие химии алкинонов и дополняют ее малоизученный раздел о реакционной способности α -енолизируемых алкинонов, содержащих вторичные алкильные заместители при карбонильной группе.

Диссертационная работа «Новые реакции димеризации енолизируемых алкинонов» Карнаковой Софьи Олеговны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01) при ФГБУН Федеральном исследовательском центре «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН».

Заключение принято на заседании специализированной секции «Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений» Учёного совета ИрИХ СО РАН.

Результаты голосования: «за» – 33, «против» – нет, «воздержалось» – нет (протокол № 192 от 19 декабря 2024 года).

Заместитель председателя специализированной секции
«Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений»
Учёного совета ФГБУН Федерального исследовательского центра
«Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН»
д.х.н., доцент, заведующий лабораторией
галогенорганических соединений
ИрИХ СО РАН

Розенцвейг И.Б.

Секретарь специализированной секции
«Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений»
к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ИрИХ СО РАН

Никитина Л.П.