

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Ким Джун Кына

«Новый подход к синтезу β-дикарбонильных соединений:
CF₃SO₃H/(CF₃CO)₂O-активация реагентов в процессе ацилирования
карбонильных соединений карбоновыми кислотами»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

В настоящее время продолжается непрерывный поиск эффективных путей синтеза новых, полифункциональных соединений представляющих интерес для различных направлений органической, биоорганической и фармакологической химии. В ряду таких соединений особое место занимают многочисленные производные β-дикарбонильных соединений, которые, благодаря своему синтетическому потенциалу, нашли самое широкое практическое применение в различных областях науки и техники. При этом на современном этапе исследований особое внимание уделяется развитию высокоселективных, энергоэкономных и малозатратных подходов к синтезу таких структур. С самого начала в основе синтеза большинства этих соединений лежит универсальная конденсация Кляйзена, которая, по мере изучения (почти 130 лет!) и возникновения множества модификаций, получила самое широкое синтетическое совершенствование в плане применения различных типов катализаторов, разнообразных ацилирующих реагентов и подбора условий реакции. Причем общая ситуация в этой области такая, что интерес к C-алкилированию α-положения карбонильных соединений в последние годы не ослабевает, а сама реакция получает новые синтетические развития. Между тем, как справедливо отмечает соискатель, прямой синтез β-дикарбонильных соединений, исходя из кетонов в условиях одновременной активации как карбонильной, так и метиленовой компоненты, практически не исследован, а именно на основе таких превращений можно получать оригинальные олигокарбонилсодержащие соединения. Важно отметить также и возможность проведения на основе этой реакции последовательных, ступенчатых процессов, приводящих во многих случаях к структурам, получить которые другими путями не представляется возможным. Поэтому общая задача, поставленная Ким Д.К., – развитие новой стратегии синтеза β-дикарбонильных соединений, в условиях CF₃SO₃H/(CF₃CO)₂O-активации и исследование возможностей проведения каскадных полистадийных процессов на её основе, является **оригинальной** и имеющей важное **практическое значение**.

Представленная диссертация построена по классической схеме и включает введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы и два приложения. Во введении четко представлены актуальность проблемы и конкретные цели предстоящей экспериментальной работы, обоснованы научная новизна и практическая значимость, ясно представлены основные положения, выносимые на защиту, а также публикации и апробации по результатам работы. Введение полно и аргументированно дает представление об области и конкретных направлениях последующих исследований Ким Д.К.

Литературный обзор достаточно объёмен и логично начинается с анализа литературных данных по синтезам β -дикетонатов на основе конденсации Кляйзена. В связи с обилием литературы в этом направлении соискатель справедливо ограничился последними достижениями в изучаемой области. Подробно рассмотрено ацилирование кетонатов с превращением в β -дикетонаты в условиях «классической» реакции Кляйзена с использованием оснований в качестве катализаторов (раздел 1.1.1.), ацилирование силиловых эфиров енолов (раздел 1.1.2.), а также получение β -дикетонатов путем ацилирования дикарбонильных соединений (раздел 1.1.3.). Здесь хотелось бы отметить, что соискатель удачно расположил и проиллюстрировал обсуждаемый материал, что создаёт удобства при его изучении. Глава 1.2. посвящена металлокомплексному катализу в синтезе β -дикетонатов, где наглядно проявляются богатейшие экспериментальные возможности рассматриваемых дикарбонильных соединений. В следующем разделе (2.) литературного обзора обсуждаются химические свойства β -дикетонатов. Ким Д.К. логично рассматривает не все возможные химические свойства, а наиболее интересные и перспективные в экспериментальном отношении. Можно подчеркнуть подробное и удачное изложение возможных модификаций метиленового фрагмента (стр. 24 – 40), что далее будет иметь непосредственное отношение к собственным исследованиям. В этой же главе автор обсуждает биологическую активность (раздел 2.2.) и физико-химические свойства β -дикетонатов (в основном речь идет об их спектральных свойствах). Логично, что завершает литературный обзор получение пиразолов и полициклических систем с пиразольными фрагментами на основе β -дикетонатов, где их полифункциональные возможности проявляются наиболее ярко. В целом можно отметить, что, несмотря на обилие материала в этой области, соискателю удалось акцентировать внимание читателя только на самых существенных и принципиальных моментах, что хорошо

подготавливает читателя к последующему восприятию полученных экспериментальных данных.

Собственное экспериментальное исследование логично начинается с изучения синтеза β -дикарбонильных соединений в активирующей системе $\text{RCOOH}/\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, т.е. здесь автор реализует заявленный подход к стратегии прямого синтеза β -кетокислот непосредственно из карбоновых кислот и их производных. В основе этого подхода лежит то, что трифторуксусный ангидрид является не только средой, но и активатором как карбонильной, так и метиленовой компоненты (через образование смешанных ангидридов – ацилтрифторацетатов), тогда как трифторметансульфоная кислота способствует енолизации и катализу самоацилирования ацилтрифторацетатов с образованием искомым β -оксоацилтрифторацетатов. Предложенный подход позволил получить большой набор достаточно сложных соединений, например **2а-в**, **3а-в**, **5**, **6** и др., в том числе содержащих оригинальные адамантильные (**13а-в**, **14**, **15**) и ферроцинильные (**7а-в**, **22**) фрагменты. В следующем разделе обсуждений результатов (2.) рассмотрены многостадийные последующие превращения β -дикетонов с целью синтеза их разнообразных производных. Здесь самое благоприятное впечатление оставляет глава 2.1., где изучено алкилирование диона **6б** вторичными и третичными спиртами, активированное трифторметансульфоной кислотой. Можно выделить и главу 2.2., т.к. на основе дионов **3а,б,г,ж** получены с высокими выходами производные пиразола **23б-д**, получить которые другими путями вряд ли представляется возможным. И, конечно, хотелось бы отметить удачный выбор камфоры в качестве субстрата, т.к. образующиеся на её основе карбокатионы претерпевают разнообразные перегруппировки (типа Вагнера-Меервейна и Наметкина, см. схемы 4-6), что приводит к широкому набору продуктов оригинального строения (например **36**, **37**, **41** и др.). Завершает экспериментальное исследование изучение ионофорных (4.1.) и биологических (4.2.) свойств ряда синтезированных соединений. Здесь можно согласиться с автором о том, что некоторые из изученных лигандов (например **IX (3к)**) оказались эффективными для селективного отделения Pu(IV) от ряда редкоземельных и трансплутониевых элементов, для разделения $^{243}\text{Am(III)}$ и $^{239}\text{Pu(IV)}$. Более скромно представлено исследование противоопухолевой активности синтезированных соединений (всего изучено 8 соединений), хотя для таких соединений, которых условно можно считать аналогами известного природного соединения *куркумина*, следовало бы ожидать более разнообразной противоопухолевой активности. В обсуждениях

результатов имеется довольно много умозрительных схем, представленных Ким Д.К. как маршруты превращений (например, приведенные схемы 4 – 7, а схема 4 на стр. 84 содержит даже 7(!) последовательных стадий), которые, хотя и являются предположительными и не имеют однозначных доказательств, с учетом литературных и представленных собственных экспериментальных данных, могут быть приняты как достаточно правдоподобные и не противоречащие стандартным представлениям.

В Экспериментальной части диссертации имеются необходимые экспериментальные данные и достаточно подробные методики синтеза всех синтезированных соединений, так что они могут быть надежно воспроизведены, а приведенные спектральные характеристики новых полученных соединений не вызывают сомнений в правильности приписанных им строений. Завершают работу Выводы, Список использованной литературы и два Приложения, содержащие кристаллографические данные ряда соединений и примеры расшифровки данных двумерной ЯМР спектроскопии для некоторых соединений.

Работа выполнена на самом высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , в том числе и двумерной спектроскопии ЯМР, а также для ряда соединений методом РСА. Синтезировано большое количество сложных по строению новых соединений (72!), строение которых тщательно доказано, и которые представляют практический интерес. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а **приведенные публикации и автореферат полностью отражают основное содержание диссертации.**

Материалы диссертации могут представлять определенный интерес для ГосНИИОХТ, ИОХ им. Н.Д.Зелинского РАН, ИНЭОС им А.Н.Несмеянова РАН, ИБХ им. академиков М.М.Шемакина и Ю.А.Овчинникова РАН, РХТУ им. Д.И.Менделеева, ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН и Химического института им А.М.Бутлерова («Казанский (Приволжский) Федеральный университет»).

Рецензируемая работа лишена серьезных недостатков. Тем не менее, можно сделать ряд критических замечаний. Так, по данным ЯМР спектроскопии многие соединения, например **3а,б,г-к** и ряд других, находятся преимущественно в енольной форме, хотя изображены в кетонной форме, и на этом следовало бы остановиться особо, тем более, что эти 2 формы наверняка находятся в равновесии, сильно зависящем от природы среды. На стр. 6 в автореферате для соединений **6а-и** нужно четко указать какие заместители у производных **а-и** (хотя в самой диссертации на стр.

64, 65 всё изображено четко). Вывод 4 по смыслу является продолжением главного вывода 1. В оглавлении содержания диссертации желательно было сделать сквозную возрастающую нумерацию разделов и подразделов диссертации. В диссертации на стр. 32,38,59,63,71,86,92 имеются несущественные опечатки. Высказанные замечания нисколько не умаляют существа большой проделанной работы.

Общий вывод по работе однозначен. Проведенное исследование на тему «Новый подход к синтезу β -дикарбонильных соединений: $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ -активация реагентов в процессе ацилирования карбонильных соединений карбоновыми кислотами» представляет собой **завершенную научно-квалификационную работу**, в которой практически разработан новый подход к активации карбонильных соединений, что позволяет получать широкий набор разнообразных типов полифункциональных производных с β -дикарбонильными фрагментами, представляющие интерес для исследований в различных областях органической, биоорганической химии, тонком органическом синтезе и ряде других междисциплинарных направлениях. Диссертационное исследование **по актуальности, новизне и практической значимости полностью отвечает требованиям п.9 «Положений о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842)**, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а его автор Ким Джун Кын **заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия».**

Официальный оппонент -
и.о. заведующего кафедрой органической химии
Института биологии и химии федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Московский педагогический
государственный университет» д.х.н., профессор
Грачев Михаил Константинович

25 мая 2015г.

М.К. Грачев

119991, г. Москва, Малая Пироговская ул., д.1, стр.1, ГСП-1
8(499)2465453
mkgrachev@yandex.ru

