

О Т З Ы В

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.

Рецензируемая работа выполнена на кафедре химии нефти и органического катализа Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Диссертация Ким Джун Кына посвящена развитию новой стратегии синтеза β-дикарбонильных соединений, заключающейся в активации реагентов в процессе реакции ацилирования карбонильных соединений карбоновыми кислотами в системе CF₃SO₃H (катализатор)/(CF₃CO)₂O (активатор)/CH₂Cl₂ (растворитель). Данная реакция была открыта в 2010 г. в лаборатории автора.

Избранная тема работы актуальна. Это определяется, во-первых, решением важной задачи современного органического синтеза - получении полифункциональных органических соединений. Во-вторых, β-дикарбонильные соединения играют заметную роль в синтезе биоактивных веществ, что позволяет проследить связь структура-биологическая активность и тем самым облегчает создание новых лекарственных средств.

Материал диссертации изложен традиционно для химических работ и включает введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть (приведены конкретные методики синтеза новых химических соединений), выводы, список цитированной литературы (169 наименований работ отечественных и зарубежных учёных) и приложение.

В литературном обзоре автор обсуждает методы синтеза β-дикетонов, их химические и биологические свойства. Материал включает 108 ссылок, они охватывают, главным образом, работы последнего десятилетия. Этот материал является частью принятого к публикации обзора, в котором диссертант – один из авторов. Приведённые данные позволяют получить полное представление о состоянии исследований и достижениях этой области органической химии.

Основные результаты работы автора изложены в разделе 3 и содержат необходимые для диссертационной работы элементы научной новизны и практической значимости.

В первой части работы диссертант описывает синтез β-дикарбонильных соединений, используя различные исходные системы.

Самоацилирование четырёх ω-фенилалкановых кислот при соотношении кислота : TfOH : TFA = 1 : 0.25-3 : 6 приводит к β-дикетонам. Показано, что на первой стадии реакции образуются 1-инданоны, которые

при последующем ацилировании превращаются в соответствующие целевые продукты. Например, из β -фенилпропионовой кислоты образуется 2-(β -фенилпропионил)-1-инданон.

Эти результаты позволили автору ввести в реакцию в системе TfOH/ТФА/ CH_2Cl_2 алкиларилкетоны и карбоновые кислоты. Оказалось, что реакция имеет достаточно общий характер. В неё вступают не только алкановые кислоты, но и функционально замещённые карбоновые кислоты (β -аланин, дифенилфосфорилуксусная кислота). Набор кетонов также обширен (ацетофеноны, тетралон, метилбензилкетон, 2-ацетилтиофен, 2-ацетилфуран, ацетилферроцен). В стандартных условиях проведения реакции (соотношение кетон : кислота : TfOH : ТФА = 1 : 1 : 0.5 : 6, комнатная температура) диссертант с хорошими выходами получил более 20 β -дикетонов. В диссертации предложена схема синтеза указанных соединений. Она заключается в образовании *in situ* ацилтрифторацетатов, которые селективно С-ацилируют енолы. Роль трифторметансульфоновой кислоты состоит в усилении ацилирующего действия ацилтрифторацетата и облегчении енолизации исходных кетонов.

Третий разработанный диссертантом способ синтеза β -дикетонов использует ароматические соединения, уксусную кислоту и систему TfOH/ТФА. В данном двухстадийном *one-pot* процессе происходит ацилирование ароматического соединения с образованием арилметилкетона, который далее ацилируется карбоновой кислотой, превращаясь в соответствующий 1,3-дикетон. Данный метод позволил получить ряд неизвестных ранее β -дикетонов на основе дибензо-18-краун-6, ферроцена, адамантилсодержащих ароматических кетонов. Сравнение найденного прямого двухстадийного *one-pot* синтеза β -дикетонов и метода ацилирования метиларилкетонов показало, что оба способа практически равноценны.

Во второй части работы Ким Джун Кын исследовал возможность использования полученных β -дикетонов в дальнейших превращениях. Он показал на примере 1-фенил-4-*трет*-бутилбутан-1,3-диона, что этот кетон алкилируется спиртами при катализе TfOH с образованием соответствующих α -алкилированных производных. Далее автор, исходя из ацетофенона и тиофена, применил стратегию двух- и трёхстадийных *one-pot* синтезов и получил α -бензилированные β -дикетоны. На основе производного ацетофенона был получен также пиразол. Последний результат позволил автору логично осуществить синтез моно- и дизамещённых 2,4-дигидроиндено[1,2-с]пиразолов и пиразолов из кислот и ароматических кетонов при катализе TfOH.

Основным достижением работы считаю данные, полученные диссертантом при изучении превращений камфоры при взаимодействии её с карбоновыми кислотами в системе TfOH/ТФА/ CH_2Cl_2 . Оказалось, что природа карбоновой кислоты сильно влияет на процесс ацилирования. При реакции камфоры с *трет*-бутилуксусной кислотой образуется диацилированный 1-гидроксикамфен. Это соединение получается в

результате каскада реакций, включающих перегруппировки Вагнера-Меервейна и Намёткина. Гидролиз гидроксикамфена даёт гидроксикетон со структурой бицикло[2.2.1]гептана, которая чётко доказана на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и двумерных экспериментов COSY, HSQC и HMBC. Реакция камфоры с β -аланином протекает аналогично и приводит к камфену, содержащему трифторацетильную группу при атоме азота остатка β -аланина. Реакции камфоры с бензойной и *p*-толуиловой кислотами дают неописанные ранее экзо-1-трифторацетилокси-3-гидрокси-4-(*p*-R-фенацил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептаны, а её взаимодействие с салициловой кислотой неожиданно привело к карвенону – продукту расщепления бицикла.

В последнем разделе диссертации приведены данные по ионофорным и биологическим свойствам ряда полученных соединений. Было показано, что β -дикарбонильные соединения с адамантильными, амидными и дифенилфосфорильными заместителями можно использовать при экстракции токсичных радионуклидов ^{152}Eu (III), ^{237}Np (V), ^{239}Pu (IV, V), ^{243}Am (III).

Некоторые β -дикетоны, в особенности содержащие пиразольный фрагмент, проявили противоопухолевую активность на клеточной линии рака лёгкого

Итак, научная новизна рецензируемой работы заключается в разработке эффективных способов синтеза β -дикетонов с помощью системы $\text{TfOH/TFA/CH}_2\text{Cl}_2$.

Практическая значимость результатов работы - это создание простых по выполнению методик синтеза разнообразных β -дикетонов из доступных исходных реагентов, использование многокомпонентных *one-pot* синтезов.

Структура синтезированных соединений доказана с помощью методов ЯМР ^1H , ^{13}C , рентгено-структурного анализа, подтверждена данными элементного анализа и не вызывает сомнений. Сформулированные в работе выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту. Выводы подтверждаются экспериментальными данными и достаточно полно аргументированы.

Автореферат и публикации полностью отражают основное содержание диссертации.

По работе необходимо сделать следующие замечания:

1. На стр. 59 автор утверждает, что новый процесс синтеза β -дикетонов «был осуществлён нами» (реакция была открыта в 2010 г. в лаборатории автора).
2. На стр. 77 ошибочно указывается, что соединение **26** является амидом β -индолилуксусной кислоты, а соединение **27** – продукт «внутримолекулярной циклизации» (на самом деле это продукт димеризации).
3. В разделе 3.2, посвящённом описанию превращений камфоры, хотелось бы видеть какие-то экспериментальные доказательства предложенных схем **4-6** (а не 7-10, как в тексте).

Высказанные замечания не меняют общего хорошего впечатления о работе. Рецензируемая диссертация представляет собой завершённое научное

исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне и посвящённое решению актуальной задачи синтеза полифункциональных органических соединений.

Полученные экспериментальные данные о реакциях, приводящих к получению новых β -дикетонных и их производных, можно рекомендовать использовать в научной работе лабораторий ИОХ имени Н.Д. Зелинского РАН, ИНЭОС имени А.Н. Несмеянова РАН, Химфака МГУ имени М.В. Ломоносова.

На основании изложенного считаю, что диссертационная работа «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» по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор Ким Джун Кын заслуживает присуждения искомой степени по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Профессор кафедры физической и органической химии
РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева,

доктор химических наук по специальности
02.00.03-органическая химия

01 июня 2015 г.

Адрес: 127550, Москва, Тимирязевская ул, 49.

e-mail: prjevalski@mail.ru

Тел.: 8 (495) 976-16-39

Подпись Н.М. Пржевальского заверяю:

специалист УМО И.И. Петринов

