

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Сокова Сергея Александровича «Синтез, свойства и реакции присоединения новых ениновых акцепторов Михаэля», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

1. Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Сокова С.А. посвящена разработке удобных синтетических подходов к синтезу новых ениновых акцепторов Михаэля на основе реакций α -ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами, изучению основных особенностей реакций нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения к синтезированным ениновым производным. Актуальность выбранной темы исследования обусловлена востребованностью функциональных производных енинов для получения синтетически и фармакологически ценных диенов, карбо- и гетероциклов, а также отсутствием эффективных, простых в исполнении и основанных на коммерчески доступных исходных материалах методов их синтеза.

2. Научная новизна диссертационной работы

Научная новизна полученных соискателем результатов состоит:

1. в обнаружении и систематическом исследовании трехкомпонентной реакции арилпропиналей, малоновой кислоты и пиридинов и разработке на ее основе удобного стереоселективного синтеза практически ценных пиридиновых бетаинов;
2. в открытии нового направления реакции фенилпропиналя с ацетилацетоном в присутствии DBU, протекающей с селективным образованием функционализированного тетрагидропирана из двух молекул фенилпропиналя и двух молекул ацетилацетона;
3. в разработке общего эффективного и селективного метода синтеза нового семейства полицентровых акцепторов Михаэля – ениновых производных кислоты Мельдрума – с использованием реакции арил-, гетарил- и кремнийзамещенных пропиналей с кислотой Мельдрума.
4. в систематическом исследовании основных закономерностей реакций синтезированных енинов с *N*- и *S*-нуклеофилами, разработке синтеза пушпульных бута-1,3-диенов на основе трехкомпонентного взаимодействия пропиналей, диметилмалоната и циклических аминов.

3. Практическая значимость диссертационной работы

Практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке эффективных и технологически реальных методов получения енинов дикарбоновых кислот и их эфиров, ениновых и спироциклопропанилэтильных производных кислоты Мельдрума, пиридиновых бетаинов, высокофункционализированных 1,3-бутадиенов, ацетилензамещенных пиразолинов. Разработанные методы являются атом-экономными, протекают в одном реакторе в одну синтетическую стадию, что отвечает PASE парадигме (pot-atom-step economy) современного органического синтеза. Более того, предлагаемые подходы основаны на коммерчески доступных исходных соединениях, не требуют высоких температур и катализаторов на основе солей и комплексов переходных металлов. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие химии α -ацетиленовых альдегидов, имеют значимость для решения проблемы доступности ениновых производных, а также для поиска и дизайна новых фармацевтических препаратов.

4. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные соискателем научные положения и выводы обоснованы, согласуются с поставленной и успешно достигнутой целью работы, а также с существующими представлениями теоретической органической химии и современного органического синтеза. **Достоверность** полученных автором экспериментальных результатов обеспечивается применением комплекса современных физико-химических методов при установлении структуры полученных соединений, включающих спектроскопию ЯМР ^1H и ^{13}C (в том числе, двумерные методики NOESY и HMBC), рентгено-структурный анализ, ИК спектроскопию, масс-спектрометрию и элементный анализ.

5. Соответствие диссертационной работы указанной специальности

Диссертационная работа содержит данные по новым методам синтеза ениновых производных, комплексному исследованию их строения и реакционной способности, изучению их цитотоксичности, что соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: выделение и очистка новых соединений (п. 1), развитие рациональных путей синтеза сложных молекул (п. 3), выявление закономерностей «структура–свойство» (п. 7), исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений (п. 10).

6. Общая оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом и оформления

Диссертационная работа Сокова С.А. написана в традиционном стиле, изложена на 126 страницах и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, заключения (выводов), списка сокращений и списка литературы, включающего 265 ссылок.

Во **введении** четко сформулирована актуальность темы диссертации (востребованность полифункциональных акцепторов Михаэля в синтезе новых производных ацетиленов, полиенов, карбо- и гетероциклических соединений), ее цель (разработка методов получения новых ениновых производных малоновой кислоты и кислоты Мельдрума, 1,3-дикарбонильных соединений, изучение их строения и реакций с N-, S-нуклеофилами и 1,3-диполями) и конкретные задачи, которые при этом необходимо решить.

Литературный обзор содержит опубликованные данные по синтезу и реакциям α -ацетиленовых альдегидов, в основном, с C-, N-, S-нуклеофилами и бинуклеофилами. Литературный обзор дает представление об успехах и проблемах в обсуждаемой области химии, хотя и написан скорее в перечислительном, а не в аналитическом характере. Кроме того, в обзоре можно было бы упомянуть недавно опубликованные данные о реакциях замещенных пропионалей с тозилметилизоцианидом и с алкилтиоуксусными альдегидами. Нужно отметить некоторое количество перепутанных ссылок, например, ссылки 18 (неоднократно упоминается как обзор), 19 и 104. В ряде случаев, отсутствуют ссылки на оригинальные работы, например, на стр. 14 к Схеме 4. Не совсем обосновано деление обзора на подразделы 1.2 (Реакции α -ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами) и 1.3 (Нуклеофильные реакции α -ацетиленовых альдегидов), поскольку оба типа взаимодействий подразумевают нуклеофильное присоединение.

Вторая глава (обсуждение результатов) состоит из 9 разделов. Раздел 2.1 посвящен синтезу α -ацетиленовых альдегидов. И хотя этот раздел формально является просто синтезом исходных соединений для последующих превращений, это очень интересная часть работы, поскольку автором было апробировано и адаптировано три метода синтеза и сделан важный практический вывод о применимости того или иного метода для получения конкретных пропионалей. Разделы 2.2 и 2.3 включают реакции α -ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами. Неожиданным и наиболее важным здесь является результат реакции арилпропионалей с малоновой кислотой в присутствии пиридина и его замещенных, которая протекает как трехкомпонентная с образованием пиридиновых бетаинов с хорошими выходами и стереоселективностью. Дополнительными экспериментами автор доказывает схему превращения, которая включает присоединение пиридина к тройной связи

первоначально образующейся ениновой кислоты (перепутана нумерация: бетаин **4a**, должен быть бетаин **11a**). Еще более интригующим является факт обнаружения образования дигидрофуранона **12** при проведении реакции 4-фторфенилпропиналя, малоновой кислоты и 2-аминопиридина. Несомненно важным результатом этих разделов диссертационной работы является разработка эффективных и селективных синтезов ениновых производных эфиров малоновой кислоты, а также общего селективного метода синтеза ениновых производных кислоты Мельдрума, исследование их электронного и конформационного строения. В последующих разделах второй главы представлены результаты исследования синтетического потенциала синтезированных ениновых производных, проиллюстрированный на примерах стереоселективных реакций присоединения (аминов и тиолов) с участием тройной связи и циклоприсоединения (диазометана и азиды калия). Разработку удобного, эффективного и стереоселективного синтетического подхода к уникальному классу пушпульных диенов – производных эфиров малоновой кислоты и кислоты Мельдрума – на основе трехкомпонентной реакции припиналей, соответствующих СН-кислот и нуклеофилов необходимо отметить как значимый для органического синтеза практический результат работы. Здесь нельзя не отметить еще одно важное синтетическое достижение – предложен высокоэффективный некаталитический синтез широкого ряда спироциклопропанэтильных производных кислоты Мельдрума – высокореакционноспособных строительных блоков для дальнейших превращений. В завершающем разделе второй главы содержатся результаты исследования острой цитотоксичности некоторых синтезированных соединений по отношению к здоровым HS-5 и опухолевым NCI-H460, SK-MEL-28 клеточным линиям человека.

В третьей главе приведены экспериментальные подробности синтеза, физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений.

Сделанные в заключении **выводы** являются в полной мере обоснованными, не вызывают сомнения и надежно подтверждают, что все задачи решены и поставленная цель достигнута.

7. Апробация и публикации полученных результатов

Материалы диссертации отражены в 5 статьях в реферируемых научных журналах, включенных в базы данных Web of Science и Scopus, а также в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования. Это означает, что с работой ознакомился и поставил ей «отличную оценку» ряд независимых специалистов высшей квалификации, работающих непосредственно в данной области химической науки. Результаты исследования диссертационной работы представлены на 13 международных и всероссийских

конференциях.

8. Замечания и вопросы к диссертационной работе

1. Какова стереоселективность реакции пропионалей с малоновой кислотой и пиридинами (Схема 35 диссертации и Схема 4 в автореферате, изображена E-конфигурация). Судя по данным ЯМР (нет удвоения сигналов) и РСА (Z-конфигурация) бетаины **11** образуются стереоселективно. Это важная характеристика реакции. Почему автор об этом не говорит?

2. Возникают вопросы к образованию фуранона **12**. Насколько этот результат воспроизводится? Как связан данный результат с влиянием 4-фторфенильного заместителя? Условия образования фуранона **12** (этанол, 4 ч) не являются аналогичными для синтеза бетаинов **11** (метанол, 48 ч), является ли эта реакция общей для всех арилпропионалей, если ее проводить в одинаковых условиях? Какова конфигурация экзоциклической двойной связи в фураноне **12** (на схеме 36 изображена E-конфигурация, по данным РСА – Z-конфигурация)? Есть ли у автора рабочая гипотеза по поводу схемы образования фуранона **12**?

3. Автором обнаружена удивительная диастереселективная самосборка высокофункционализированного тетрагидропирана **25** из двух молекул ацетилацетона и двух молекул фенилпропионаля. Почему автор не стал развивать эту реакцию дальше? Насколько она будет общей для других пропионалей?

4. Почему автор геометрические изомеры, различающиеся положением заместителей относительно плоскости двойной связи (E/Z-изомеры по номенклатуре IUPAC), называет диастереомерами? Невольно приходится искать, как минимум, два асимметрических центра в молекуле, но таковых нет, например, в молекулах **34**, **36**, **37**. Такие изомеры можно назвать, в крайнем случае, π-диастереомерами, но это обозначение не будет отражать конфигурацию двойной связи.

5. Почему автор не упоминает в диссертации и автореферате результаты, опубликованные в статье (Org. Biomol. Chem., 2022, статья № 2 в автореферате), по исследованию реакции кросс-сопряженных енинонов с арилгидразинами? Вероятно, это следовало бы сделать, хотя бы для сравнения с реакционной способностью изучаемых ениналей.


Выше изложенные вопросы и замечания не являются принципиальными, не затрагивают сути диссертационного исследования, не умаляют значения проделанной Соковым С.А. работы и носят рекомендательный характер.

9. Заключение

Диссертационная работа Сокова Сергея Александровича «Синтез, свойства и реакции

присоединения новых ениновых акцепторов Михаэля», выполненная в рамках государственного задания Минобрнауки России в сфере научной деятельности (FEUR – 2022-0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики»), представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи по синтезу новых ацетиленовых производных, кислородсодержащих гетероциклов и пушпульных диенов, имеющей большое значение для развития современного органического синтеза. Работа полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия». По научной новизне, практической и теоретической значимости, достоверности результатов и выводов на их основе работа полностью удовлетворяет требованиям п.9–п.14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Соков Сергей Александрович, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент
доктор химических наук


Шмидт Елена Юрьевна
02.05.2023

(специальность 02.00.03 – Органическая химия)
главный научный сотрудник
лаборатории неперелых гетероатомных соединений
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского 1
Телефон: +7 (3952) 42-59-31,
e-mail: lschmidt@irioch.irk.ru

Подпись Е.Ю. Шмидт удостоверяю



*руководитель КПО ИРХ СО РАН
Трашкова В.А.*