

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук»,
академик РАН


Музафаров А. М.

«01» июня 2015 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук»
по диссертационной работе

Ким Джун Кын

«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»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

1. Актуальность работы

β -Дикарбонильные соединения представляют собой важный тип функционализированных строительных блоков, используемых в многостадийных синтезах сложных органических молекул. Диссертационная работа Ким Джун Кын посвящена разработке нового синтетического подхода к получению β -дикарбонильных соединений – ацилированию карбонильных соединений карбоновыми кислотами в условиях одновременной активации как карбонильной, так и метиленовой компонент системой $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ и использованию данной реакции в каскадных *one-pot* процессах. Оба указанных направления

исследований в настоящее время, безусловно, являются актуальными для органического синтеза.

2. Научная новизна

Научная новизна работы состоит в разработке автором достаточно общих методов синтеза определенных типов β -дикетонов и гетероциклических соединений, исходя из карбоновых кислот или кетонов в условиях ацилирования карбоновыми кислотами под действием системы $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$. Эти базовые методы были адаптированы автором к использованию в виде *one-pot* процессов для получения более сложных молекул, что очень важно для тонкого органического синтеза. Кроме того, в работе были обнаружены некоторые новые перегруппировки производных, получаемых из камфоры в условиях ацилирования карбоновыми кислотами при активации системой $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$.

3. Основное содержание

Диссертация Ким Джун Кын состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложений.

Литературный обзор посвящен методам синтеза и свойствам 1,3-дикетонов и охватывает литературу, опубликованную с начала 2000-х годов. Рассмотренные в обзоре методы синтеза 1,3-дикетонов включают модифицированные варианты реакции Кляйзена, реакции металлокомплексного катализа и некоторые другие. Среди свойств 1,3-дикетонов рассмотрены самые разные типы реакций с их участием, а также спектральные свойства и данные по биологической активности этих соединений. Во многих случаях при рассмотрении химических свойств автор приводит механизмы соответствующих реакций. Литературный обзор носит критический характер, достаточно полно охватывает публикации по теме за указанный период времени и дает хорошее представление об основных направлениях исследований, ведущихся в настоящее время в данной области.

Цель диссертационной работы Ким Джун Кын развитие возможностей синтетического подхода, изложенного в работе [V. Kovalev, E. Shokova, A. Shmailov, I. Vatsouro, V. Tafeenko. // *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, (19), 3754-3761] и заключающегося в одновременной активации как карбонильной, так и метиленовой компонент системой $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ в реакциях конденсации кляйзеновского

типа, а также в использовании данной методологии для осуществления каскадных *one-pot* процессов.

Автором был разработан метод самоацилирования ω -фенилалкановых кислот под действием системы $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ и показано критически важное значение количества вводимой $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ для успешного образования β -дикетонов. Этот метод представляет собой *one-pot* синтез 2-ацилинданонов-1 из β -арилпропионовых кислот.

Логическим следствием этого синтетического результата явилось изучение возможности получения β -дикетонов путем ацилирования карбоновыми кислотами непосредственно кетонов. Этот метод был весьма успешно разработан автором, что позволило получить ему ряд интересных типов производных, включая производные ферроцена, адамантана, β -дикетоны с трифторацетиламидной функцией на периферии молекулы, гетероциклические соединения.

Аналогичным образом данный синтетический подход был распространен на *one-pot* синтез арилсодержащих β -дикетонов. Причем первой стадией процесса явилось ацилирование ароматических соединений уксусной кислотой (точнее говоря, смешанным ангидридом, очевидно образующимся *in situ* из AcOH и $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$). Эта стадия была отдельно исследована автором, поскольку, являясь способом получения арилметилкетонов, представляет самостоятельную синтетическую ценность. В частности, были определены границы применимости метода и показано, что, будучи недостаточно сильным ацилирующим агентом, смешанный ангидрид AcOCOCF_3 способен ацетилировать только арены, не содержащие акцепторных заместителей. Диссертант исследовал большое количество разнообразных ароматических субстратов и, по существу, разработал общий метод получения различных ацетиларенов, включая производные гетероциклов и краун-эфиров, а также ароматических (адамантилметил)кетонов. Ряд ацетиларенов Ким Джун Кын использовал в качестве исходных соединений для получения ароматических β -дикетонов, содержащих *трет*-бутильную и адамантильную группы.

Заслуживают положительной оценки усилия диссертанта по целенаправленному синтезу соединений, потенциально обладающих ионофорными свойствами. Для этого очень удачно, на наш взгляд, был использован в качестве ацилирующего агента адамантилсодержащий кетен **24**.

Особенно следует выделить ту часть работы диссертанта, которая посвящена двух-, трех- и многостадийным *one-pot* синтезам довольно сложных молекул (раздел 2 главы «Обсуждение результатов»). Она является практическим воплощением в области тонкого органического синтеза тех синтетических результатов, которые были получены автором на более ранних этапах его исследования. Разработанные синтетические методы позволили Ким Джун Кын синтезировать α -замещенные β -дикетоны и многочисленные производные пиразола, в том числе, содержащие фторированные, гетероциклические, *трет*-бутильный и адамантильный заместители.

Очень интересен раздел диссертации, посвященный модификации такого соединения как камфора (раздел 3.2). Понятно желание автора применить разработанные им методы к этому природному кетону, известному своими разнообразными перегруппировками, протекающими, в том числе, и через неклассические карбокатионы, чтобы посмотреть, каков будет результат. И, несмотря на то, что тип использованного реагента был во всех случаях одинаков – карбоновая кислота, – были получены разные типы продуктов, в зависимости от строения использованной карбоновой кислоты, в том числе соединения, неожиданные для диссертанта. Ким Джун Кын абсолютно правильно уделил особое внимание доказательству строения продуктов, полученных на основе камфоры: в данном случае это имело первостепенное значение. В диссертации доказательство строения указанных соединений выделено даже в отдельный раздел «Обсуждения результатов» (раздел 3.2.1), а полное отнесение сигналов ЯМР (^1H , ^{13}C) для соединений **38a** и **46** с соответствующими структурными выводами выделено в специальное приложение (приложение 2). Строение продуктов доказано методом ЯМР (^1H , ^{13}C) с использованием корреляционных методик (COSY, HSQC, HMBC), а в случае соединений **38a** и **38b** однозначно доказано методом PCA.

Обсуждаются автором и возможные механизмы, которые привели к образованию разных продуктов на основе камфоры. В этой связи некоторое недоумение вызывает настойчиво подчеркиваемый в тексте диссертации якобы «загадочный» характер камфоры как соединения с непредсказуемыми свойствами: ведь если даже эксперимент привел к результатам, неожиданным для автора, то из этого вовсе не следует, что этот результат противоречит уже надежно установленным закономерностям. Тем более, что сам автор, обсуждая механизмы

образования соответствующих производных на основе камфоры, ни разу не указывает на то, что они в чем-то противоречат известным к настоящему моменту закономерностям поведения этого соединения.

Безусловно, следует высоко оценить стремление Ким Джун Кын найти области практического применения полученных в работе соединений. Так, некоторые из них были исследованы в качестве потенциальных экстрагентов для извлечения и разделения радионуклидов из отходов ядерного топлива, а также в качестве противоопухолевых препаратов. И хотя очень перспективных результатов к данному моменту получено не было, те экспериментальные данные, которые удалось получить, несомненно, будут способствовать более целенаправленному поиску новых молекул с потенциально ценными свойствами.

4. Практическая значимость работы и степень обоснованности выводов и рекомендаций

Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке эффективных методов синтеза ряда типов β -дикетонов и различных гетероциклических и полициклических соединений на их основе, исходя из карбоновых кислот и кетонов, при действии системы $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ и в выяснении основных закономерностей протекания этих процессов. В рамках диссертационной работы выполнены фундаментальные исследования в области органического синтеза, химии β -дикарбонильных соединений, адамантана и гетероциклических соединений, позволившие разработать эффективные препаративные методы синтеза целого ряда типов соединений этих классов, которые перспективны для применения как в фундаментальных исследованиях, так и для разработки процессов прикладной направленности.

Высокая достоверность полученных в работе результатов не вызывает сомнений. Выводы о строении синтезированных соединений сделаны автором на основании данных, полученных с применением современных методов ЯМР-спектроскопии, включая корреляционные и другие методики; строение ключевых продуктов доказано методом РСА (соединения **3а,б,г, 5а, 8а,б, 9а, 11, 12а, 19, 31б, 38а,б**); брутто-формулы доказаны данными элементного анализа. Выводы диссертационной работы основаны на полученных в работе экспериментальных данных, хорошо аргументированы и не противоречат фундаментальным законам органической и физической химии.

5. Публикации, отражающие основное содержание диссертации

По теме диссертации опубликованы 4 работы, из которых 2 статьи в ведущих рецензируемых российских и зарубежных научных журналах и 2 тезисов международных и российских научных конференций. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертации.

6. Замечания к диссертации

- 1) На стр. 60, в таблице 5 в ряде случаев приведены выходы кетонов **2** и **3**, определенные на основании данных спектров ^1H ЯМР, однако не указано, каким именно образом при этом рассчитывалось *абсолютное* (для определения выхода) количество продуктов **2** и **3**. Это же замечание относится к данным таблиц 6, 7, 8.
- 2) Нумерация схем 3-7 не соответствует указанной в тексте (стр. 83).
- 3) В тексте имеется некоторое количество опечаток (стр. 5, 38, 40, 66).
- 4) Личный вклад автора в работу целесообразно было бы выделить в виде отдельного абзаца.

Однако эти недостатки не затрагивают сути работы и не влияют на надежность и обоснованность сделанных в работе выводов. В целом, диссертационная работа заслуживает высокой оценки.

7. Заключение по диссертации

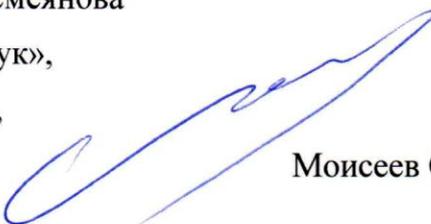
Диссертационная работа Ким Джун Кын «Новый подход к синтезу β -дикарбонильных соединений: $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ -активация реагентов в процессе ацилирования карбонильных соединений карбоновыми кислотами», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия является цельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне.

Содержание диссертации соответствует формуле специальности 02.00.03 – «Органическая химия», а именно: пункту 1 – «Установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений» и пункту 2 – «Направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами».

По актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Ким Джун Кын соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук. Автореферат соответствует содержанию диссертации и достаточно полно и адекватно отражает его. Выводы, приведенные в диссертации и в автореферате идентичны. Автор работы, Ким Джун Кын, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа обсуждена и одобрена на научном коллоквиуме Лаборатории тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» 28 мая 2015 г. (протокол № 8).

Ведущий научный сотрудник
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук»,
доктор химических наук,
доцент


Моисеев Сергей Константинович

ИНЭОС РАН, 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28

E-mail: skm@ineos.ac.ru

Тел: (8)499-135-93-14

**ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
ОТДЕЛ КАДРОВ ИНЭОС РАН**



Handwritten signature: Д.С.Т. Редмибаева Т.С.