

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) д.ф.-м.н., профессор

Е.Г. Багрянская

«26» ноября 2025 г.



ОТЗЫВ *

ведущей организации на диссертационную работу

Шульгина

Руслана Сергеевича

«ТРИФТОРМЕТИЛЗАМЕЩЁННЫЕ ИМИНОПРОПАРГИЛОВЫЕ СПИРТЫ В РЕАКЦИЯХ С КИСЛОТАМИ»

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность выбранной темы. Полифункциональные фторсодержащие соединения представляют значительный интерес для органического синтеза, медицинской химии и материаловедения, поскольку атомы фтора способны значительно изменять физико-химические и биологические свойства молекул. Особенно ярко это проявляется в случае трифторметильной группы (CF_3), которая увеличивает липофильность, повышает метаболическую стабильность и влияет на кислотно-основные характеристики, что делает её востребованным фрагментом при разработке новых биологически активных соединений. В связи с этим высокую значимость приобретают CF_3 -содержащие молекулы, обладающие потенциалом для дальнейшей химической модификации. Прежде всего это относится к соединениям ацетиленового ряда, для которых характерна высокая реакционная способность и широкий набор синтетических трансформаций, позволяющих получать соединения разных классов — от простых ненасыщенных соединений до сложных гетероциклических систем. При этом, в отличие от многих других функционально-замещенных ацетиленов, трифторметилзамещённые иминопропаргиловые спирты остаются малоизученными, а данные об их реакционной способности единичны. В этой связи проведение комплексного исследования реакционной способности трифторметилзамещённых иминопропаргиловых спиртов и разработка на их основе новых методов получения функционализированных ненасыщенных и гетероциклических CF_3 -содержащих соединений является актуальной, научно обоснованной и практически значимой задачей. Полученные результаты могут расширить арсенал доступных методов синтеза фторорганических соединений и быть востребованы при дизайне и получении новых функциональных материалов и низкомолекулярных лекарственных кандидатов.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Руслана Сергеевича, написанная по традиционному плану, начинается с введения (4 стр.) и литературного обзора из 4 подразделов (42 стр.). Следующая глава (31 стр.) состоит из пяти блоков и содержит обсуждение полученных автором результатов по получению CF_3 -иминопропаргиловых спиртов и изучение их реакций с участием неорганических и органических кислот. Завершают диссертацию весьма подробная, заполненная методиками и спектральными характеристиками полученных новых соединений экспериментальная глава (79 стр.), выводы (из 5 пунктов) и список литературы (101 наименование).

Во введении отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, подчеркнуты научная новизна и практическая значимость проведенного исследования.

Литературный обзор тесно связан с основными направлениями диссертационной работы и позволяет объективно оценить степень изученности рассматриваемой проблематики, а также определить место выполненного исследования в современной органической химии. Подбор и анализ литературных источников выполнены корректно: материал систематизирован по типам реакций и строению исходных соединений, что обеспечивает логичность изложения и подчёркивает научный задел, реализованный в диссертации. В обзоре последовательно рассмотрены реакции гидратации алкинов, протекающие под действием p-TsOH , TfOH , Tf_2NH , HBF_4 и H_2SO_4 , приводящие к образованию 3(2Н)-фуранонов и 2,3-дигидропиран-4-онов из пропаргиловых кетонов и 1,5-диарилпент-4-ен-2-ин-1-онов соответственно. Существенное внимание уделено реакциям гидрогалогенирования алкинов, описаны условия, обеспечивающие контролируемый синтез *Z*- и *E*-изомеров винильных галогенидов, а также влияние строение исходных соединений и природы катализаторов на стереоселективность реакции. Отдельный раздел посвящён гидротиоцианированию алкинов в присутствии кислот Брёнстеда, соединений серебра, золота и эвтектических растворителей. Показано, что наряду с образованием *Z*-винилтиоцианатов данное превращение открывает доступ к синтезу тиазин-2-тионов, изотиазолонов и производных 4-тиоциано-2Н-хромена. Кроме того, приведены данные по реакциям карбоновых кислот с алкинами, приводящим к образованию виниловых эфиров, изокумаринов, индолопиранонов, ацилоксикетонов и ряда других гетероциклических систем. Таким образом, литературный обзор формирует целостный научный контекст и плавно подводит к представлению собственных результатов автора.

Во второй части диссертационной работы автор последовательно и детально изложил результаты собственных исследований. На первом этапе, используя известные литературные методики, взаимодействием трифтормукусной и перфтормасляной кислот с анилином и н-бутиламином, получены *N*-замещённые трифторацетимиодиилхлориды. Далее показано, что указанные имидоилхлориды эффективно вступают в реакции кросс-сочетания с терминальными алкинами, приводя к образованию целевых CF_3 -иминопропаргиловых спиртов. По аналогичной методологической схеме, с введением дополнительной стадии trimetilsилилирования, из

соответствующих первичных и вторичных пропаргиловых спиртов синтезированы TMS-защищённые иминопропаргиловые спирты. При изучении гидролиза CF_3 -иминопропаргиловых спиртов установлено, что вместо ожидаемых пропаргилсодержащих CF_3 -кетонов образуются 5-гидрокси-3(2H)-дигидрофураноны. На модели реакции 2-метил-5-(фенилимино)-6,6,6-трифтормекс-3-ин-2-ола выполнен поиск оптимального условия, который впоследствии успешно применялся для проведения реакций с другими полученными CF_3 -иминопропаргиловыми спиртами. Установлено, что природа заместителей, как в гидроксильном, так и в иминном фрагментах значительно влияет на продолжительность реакции и выход целевого продукта. Представлен обоснованный механизм превращения, согласующийся с данными литературы и подтверждающий корректность интерпретации экспериментальных результатов. Дополнительно показано, что полученные 3(2H)-дигидрофураноны являются перспективными исходными веществами для синтеза гетероциклических соединений: в частности, реакцией 5-гидрокси-2,2-диметил-5-(трифторметил)-3(2H)-дигидрофуранона с гидразингидратом синтезирован 5- CF_3 -3-пропилгидрокси-1Н-пиразол. Впервые показано, что гидрогалогенирование третичных CF_3 -иминопропаргиловых спиртов является эффективным методом получения 5-замещённых 4-галоген-2-(фениламино)-2-(трифторметил)-2,5-дигидрофуранов. Установлено, что реакции с HCl , HBr и HI протекают для широкого круга иминопропаргиловых спиртов, содержащих алифатические и ароматические заместители. Полученные 4-галоген-2,5-дигидрофураны продемонстрировали высокую синтетическую ценность: они активны в реакциях нуклеофильного замещения, цианирования и кросс-сочетания. Изучено гидротиоцианирование CF_3 -иминопропаргиловых спиртов, приводящее к образованию изотиазолиевых солей и 4-тиоцианато-2,5-дигидрофуранов. Оптимизированы условия проведения реакции и выполнено систематическое изучение влияния заместителей на выход и соотношение продуктов. Разработан новый метод синтеза β - CF_3 - β -аминоенононов на основе взаимодействия CF_3 -иминопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами в присутствии TMEDA. Установлено, что реакция протекает для широкого круга кислот и исходных спиртов, при этом выход целевых продуктов определяется электронными и стерическими эффектами заместителей. Полученные β - CF_3 - β -аминоенононы являются синтетически значимыми соединениями для построения функционализированных фторсодержащих индолов и пиразолов.

В главе «Экспериментальная часть» приведено подробное описание экспериментальных процедур, что свидетельствует о достоверности полученных результатов, представленных в предыдущих разделах.

Работа завершается выводами, полностью отражающими её результаты, и списком цитируемой литературы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, корректно передаёт суть проведённых исследований и позволяет прийти к выводам, идентичным зафиксированным в диссертационной работе.

Можно заключить, что в ходе выполнения исследования соискатель получил экспериментальный материал, который по своей новизне, объёму и качеству является достаточным для кандидатской диссертации. Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 2 статьях в рецензируемых журналах из перечня ВАК.

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методов синтеза CF_3 -содержащих полифункциональных соединений: 5-гидрокси-3(2Н)-фуранонов, 4-галоген- и 4-тиоцианато-2,5-дигидрофуранов, а также β -аминоенонов. Эти соединения являются универсальными предшественниками для построения гетероциклических структур, представляющих интерес для медицинской химии. Полученные результаты расширяют арсенал методов органического синтеза и подтверждают ценность разработанных подходов.

Достоверность экспериментальных данных подтверждается комплексным применением методов ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{19}F , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного и элементного анализа. Научные положения обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых журналах и при их представлении в докладах на международных и национальных конференциях.

Диссертация характеризуется значительным объемом экспериментальной работы, системным подходом к исследованию, логичным и ясным стилем изложения при минимальных методических и стилистических погрешностях, а также квалифицированной интерпретацией результатов.

Поводов для принципиальной критики работы Шульгина Руслана Сергеевича нет. Вместе с тем имеются некоторые замечания по оформлению, и как у человека, впервые ознакомившегося с настоящей работой, по некоторым моментам возникли вопросы или недопонимание:

1. Литературный обзор. **а)** В схемах 1.60 и 1.61 и в их описании содержится значительный объём дублирующей информации. Объединение этих схем позволило бы сделать изложение более компактным и наглядным. **б)** В литературном обзоре, в разделе, посвящённом реакциям с карбоновыми кислотами, приведён пример получения диарилфуранов из бут-2-ин-1,4-дионов (схема 1.72) с использованием муравьиной кислоты. Автор указывает, что муравьиная кислота в данной реакции одновременно служит источником водорода и кислотным катализатором, инициирующим дегидратацию – циклизацию. В связи с этим не вполне ясно, по какому принципу этот материал включён в обзор и имеет ли данный пример прямое отношение к рассматриваемым реакциям нуклеофильного присоединения кислот по кратной связи.

2. Обсуждение результатов. а) В литературном обзоре (раздел «Реакции с карбоновыми кислотами») приведены сведения об использовании широкого спектра катализаторов — комплексов рутения, иридия и родия, органических оснований (DBU, DABCO, Et₃N), солей золота и серебра, а также гидроксида 1-бутил-3-метилимидазолия. Однако при оптимизации условий реакции CF₃-иминопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами автор начинает исследования с применения TMEDA. Возникает вопрос о критериях выбора именно этого основания и причинах его приоритетного использования для проведения целевого превращения. б) Для реакции 1,1,1-трифтор-N,4-дифенилбут-3-ен-2-имина (23) с бензойной кислотой (19a) проведён мониторинг методом ЯМР ¹Н. Однако остаётся неясным, по какой причине аналогичное исследование не было выполнено для иминопропаргилового спирта (5a), который используется в большинстве синтетических превращений и мог бы предоставить более информативные данные для подтверждения предложенного механизма взаимодействия CF₃-иминопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами.

3. Экспериментальная часть. а) В описаниях синтеза соединений указано, что в ряде случаев для обработки реакционных смесей применялась экстракция с последующим промыванием органического слоя водой. Возникает вопрос относительно заявленных объёмов воды. Так, при получении соединений ряда (8), где количество исходных веществ составляло 100–200 мг, автор указывает объём воды в 1 мл; для соединения (25b) (80 мг исходного вещества) — 0,5 мл. Хотелось уточнить, действительно ли применялись такие малые объёмы на практике и, если да, то насколько критичным был контроль объёма воды. б) В спектре ЯМР ¹Н соединения (20o) для протонов тиофенового цикла приведены сигналы: 7.10 (дд, 1Н, тиенил, J = 3,8 Гц; J = 1,2 Гц), 7.56 (дд, 1Н, тиенил, J = 1,2 Гц; J = 3,7 Гц) и 7.82 (дд, 1Н, тиенил, J = 1,2 Гц; J = 2,5 Гц). Следует пояснить, действительно ли все три протона имеют константу спин-спинового взаимодействия 1,2 Гц, а также указать, с каким именно протоном взаимодействует протон, резонирующий при 7.82 м.д. и имеющий КССВ 2,5 Гц. в) Аналогичные вопросы вызывают спектральные данные соединения (20q). Для винильных протонов и протонов пирролидинового фрагмента приведены следующие сигналы: 4.81 (д, 1Н, CH₂=CH, J = 9.3 Гц), 5.18 (д, 1Н, CH₂=CH, J = 16.7 Гц), 6.23 (т, 1Н, CH₂=CH, J = 3.3 Гц), 7.07 (дд, 1Н, пирролил, J = 1.5 Гц, J = 2.25 Гц), 7.85 (дд, 1Н, пирролил, J = 8.8 Гц, J = 7 Гц). Неочевидно, каким образом приведённые значения констант спин-спинового взаимодействия согласуются между собой.

Указанные замечания не затрагивают сути работы и не влияют на общую высокую оценку представленного научного исследования. Рассмотренная работа представляет собой самостоятельное исследование и имеет логически завершенный вид; весь материал тематически однороден. Исследование выполнено на высоком современном экспериментальном и теоретическом уровне.

Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не вызывают сомнений; работа хорошо иллюстрирована и изложена ясным языком.

Заключение: диссертационная работа Шульгина Р.С. представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, выполненную на актуальную тему и соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия. Представленные в работе научные положения и заключения являются обоснованными. По объему и качеству проведенных экспериментов, по научной новизне и практической значимости **диссертация соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 “Положения о присуждении ученых степеней”, утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор - Шульгин Руслан Сергеевич - достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.**

Отзыв обсужден и утвержден на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), протокол № 7 от 19 ноября 2025 г.

д.х.н. (специальность 1.4.3 – органическая химия)
ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией медицинской химии
Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
раб тел.: (383)3308533; khariton@nioch.nsc.ru

Я, Харитонов Юрий Викторович,
согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с
работой диссертационного совета 24.1.165.01, и их дальнейшую обработку

26.11.2025

 Харитонов Юрий Викторович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9
Телефон: (383)330-88-50, Факс: (383)330-97-52
e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Подпись ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией медицинской химии д.х.н. Харитонова Юрия Викторовича удостоверяю:

ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН
кандидат химических наук



 Бредихин Роман Андреевич