

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Андрей Борисович Колдобский, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории тонкого органического синтеза Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Левиной Анастасии Алексеевны на тему: **«Каталитические превращения донорно-акцепторных циклопропанов и их аналогов под действием ненуклеофильных соединений Ga (III)»** на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 –органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152–ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertaczionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории тонкого органического синтеза Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Д.х.н., вед.н.с. Колдобский А.Б. 

Подпись д.х.н. Колдобского А.Б. удостоверяю
Ученый секретарь Гулакова Е.Н.



30 мая 2025 г.

Сведения об официальном оппоненте

по диссертации Левиной Анастасии Алексеевны на тему:
«Каталитические превращения донорно-акцепторных циклопропанов и их аналогов под действием ненуклеофильных соединений Ga (III)» на соискание ученой степени кандидата химических наук

Фамилия, имя, отчество	Колдобский Андрей Борисович
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (02.00.03)
Ученое звание	Без ученого звания
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им А.Н. Несмеянова Российской академии наук»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФГБУН ИНЭОС РАН
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование кафедры	Лаборатория тонкого органического синтеза № 109
Почтовый индекс, адрес организации	119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.
Веб-сайт	http://ineos.ac.ru/
Телефон	+7(499)135-92-51
Адрес электронной почты	andikineos@rambler.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. Andrey B. Koldobskii, Olga S. Shilova, Oleg I. Artyushin, Nicolay D. Kagramanov, and Sergey K. Moiseev. Polyfluorinated esters of 4-chloro-2-oxobut-3-ynoic acid. cycloaddition reactions of hexafluoroisopropyl 4-chloro-2-oxobut-3-ynoate, an incredibly electrophilic alkyne. <i>Journal of Fluorine Chemistry</i> , 231(109463):1–9, 2020.

	2. A. B. Koldobskii, O. S. Shilova, S. A. Glazun, and I. V. Sandulenko. Synthesis of polyfunctional trifluoromethylated pyridones fused with the strained carbocyclic cores. <i>Russian Chemical Bulletin</i>, 71(10):2224–2230, 2022. 3. А. Б. Колдобский, О. С. Шилова, О. И. Артюшин, М. В. Зеленцова, and С. К. Моисеев. Диметилацеталь хлорпропиолового альдегида: препаративный масштабируемый синтез и необычная трехкомпонентная реакция с триметилфосфитом и хлоро формом. <i>Известия Академии наук. Серия химическая</i>, 72(11):2765–2768, 2023. 4. Andrey B. Koldobski, Sofia M. Morozova, Olga S. Shilova, Yuri V. Dankov, and Sergey K. Moiseev. Simple practical synthesis of 3,3-difluoropyrrolidine from the cheap commercial 2,2-dichlorotrifluoro-1-iodoethane. <i>Journal of Fluorine Chemistry</i>, 2024. 5. A. B. Koldobskii, O. S. Shilova, A. A. Druzina, and O. I. Artushin. Preparative scalable method for the synthesis of cyclic and acyclic acetals of chloropropiolaldehyde and their transformation into acetals of lithiumpropiolaldehyde. <i>Russian Chemical Bulletin</i>, 73(10):3099–3103, 2024. 6. A. B. Koldobskii, A. A. Druzina, and O. S. Shilova. An improved synthesis of α,β-unsaturated enal or enone dimethylhydrazones. <i>Russian Chemical Bulletin</i>, 73(10):3094–3098, 2024.
Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?	Не являюсь

Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь

 (Капулов А.Б.)

Подпись д.х.н. удостоверяю
Ученый секретарь Гулакова Е.Н.
дата 30.05.2025



подпись

1.

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Левиной Анастасии Алексеевны «Каталитические превращения донорно-акцепторных циклопропанов и их аналогов под действием ненуклеофильных соединений Ga(III)» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

В последние несколько десятилетий донорно-акцепторные циклопропаны (далее ДАЦ) стали одним из наиболее мощных и универсальных инструментов в построении карбо- и гетероциклических систем с варьируемым размером цикла. Такая универсальность ДАЦ обусловлена легкостью гетеролитического разрыва C-C-связи, соединяющей циклопропановые атомы углерода, несущие донорный и акцепторный заместители. Образующийся при этом 1,3-диполь, имеющий стабилизированные анионный и катионный центры и является той «горячей» частицей, которая далее вступает в разнообразные реакции циклоприсоединения (наиболее распространены [3+2]-процессы) с самыми различными типами кратных связей, как C=C, так и C=Het. Как правило, заданная поляризация исходного диполя и приводит к высокой или абсолютной региохимии присоединения. Однако, в подавляющем большинстве случаев для генерации из ДАЦ 1,3-диполя необходимо еще присутствие кислот Льюиса или Бренстеда, которые координируются по неподеленной электронной паре гетероатома в акцепторной группе, тем самым резко увеличивая стабилизацию анионного центра диполя. В настоящее время в реакциях циклоприсоединения ДАЦ изучены сотни различных каталитических систем, позволяющих снизить температуру процесса, увеличить его выходы и стереоселективность, при этом другой важной тенденцией является уменьшение количества катализатора, увеличение его устойчивости к влаге и кислороду воздуха и максимальное упрощение его получения.

Диссертационная работа Левиной А.А. как раз и посвящена разработке новых катализаторов для реакций [3+2]-циклоприсоединения ДАЦ на основе ненуклеофильных соединений Ga(III). Известно, что различные соли Ga^{3+} и ранее широко применялись как катализаторы в подобных процессах, однако главными их недостатками является необходимость введения в реакционную смесь больших количеств этих солей (1.2-2 экв.

относительно субстрата, а также их гидролитическая нестабильность. Также следует отметить, что соединения Ga^{3+} иногда проявляют специфические свойства в катализе, которыми не обладают другие кислоты Льюиса.

На первом этапе исследования диссертант приступает к созданию новых катализаторов на основе солей Ga^{3+} и фталоцианинов. Хотя простейший представитель этого ряда- продукт взаимодействия $GaCl_3$ и фталоцианина хорошо известен и является коммерчески доступным продуктом, он оказался непригоден для дальнейших исследований в силу очень низкой растворимости в органических растворителях. С целью увеличения растворимости были предприняты попытки синтеза подобных соединений, несущих бутильные или *трет*-бутильные группы в бензольных фрагментах фталоцианина. Одно из этих соединений было ранее описано, однако методика его получения оказалась невозпроизводимой. Тщательно варьируя условия процесса, диссертанту удалось получить оба соединения с высокими выходами, а также изучить их строение различными физико-химическими методами. Как и ожидалось, оба новых комплекса Ga^{3+} обладают значительной растворимостью в органических растворителях и явились базовыми веществами для следующих этапов данного исследования.

В обоих полученных комплексах ион галлия пятикоординационный, и хотя это не является максимально возможным координационным числом для галлия, полученные комплексы оказались слишком слабыми кислотами Льюиса и совершенно не активны в катализе реакций [3+2]-циклоприсоединения ДАЦ. Было установлено, что активация достигается при добавлении к данным комплексам солей серебра с ненуклеофильным анионом. При этом атом хлора, находящийся у атома галлия в комплексе, связывается в нерастворимый $AgCl$, а нуклеофугный анион освобождает вакантную орбиталь у иона галлия для координации с субстратом. Однако оказалось, что приемлемую каталитическую активность обеспечивают только фталоцианиновые комплексы в комбинации с $AgSbF_6$, тогда как соли других нуклеофугных анионов проявляют значительно меньшую каталитическую активность или вовсе неактивны. На примерах реакций циклоприсоединения 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов и бензальдегида и его замещенных были выявлены оптимальные условия проведения процесса- температура, растворитель, соотношения реагентов, а также влияние заместителей в арильных циклах диполя и диполярофила на выходы целевых аддуктов. Важно, что используемые диссертантом комплексы позволяют проводить реакции циклоприсоединения ДАЦ не только с ароматическими, но и с алифатическими альдегидами, что не удастся в случае

катализа некоторыми другими кислотами Льюиса и резко расширяет синтетические возможности превращения.

Другим важным направлением диссертационного исследования Левиной А.А. явилось взаимодействие β -стирилмалонатов с ароматическими альдегидами, катализируемое различными соединениями галлия- как уже ранее полученными комплексами, так и смесями GaCl_3 с солями серебра с нуклеофугным анионом, AgBF_4 и AgSbF_6 . В отличие от реакций с участием ДАЦ, в данном случае реакция проходит по иному механизму и приводит к образованию инденилмалонатов и пентациклических лактонов, причем соотношение продуктов зависит от количества и природы катализатора и характера реагентов. Первоначально было показано, что использование ранее синтезированной каталитической системы $^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+\text{SbF}_6^-$ приводит к избирательному образованию инденилмалонатов, тогда как лактоны вообще не образуются. Что касается смесей GaCl_3 с солями серебра, то путем тщательного подбора соотношения реагентов и условий реакции, диссертант показала, что оптимальными параметрами являются использование 0.5 эквивалента GaCl_3 и 3 эквивалентов AgBF_4 , при этом выход инденилмалоната составил 84%, а конверсия исходного β -стирилмалоната 87%. Интересно, что при использовании 0.5 экв. GaCl_3 и 0.5 экв. AgBF_4 в тех же условиях выход составил 77%, а конверсия 99%. Затем, после оптимизации условий были проведены ряд синтезов на основе данного превращения и выделены целевые соединения. Важно отметить, что диссертантом тщательно проанализированы факторы, позволяющие минимизировать протекание побочных процессов и уменьшить образование примесей.

Несмотря на успешную серию экспериментов с применением систем $\text{GaCl}_3/\text{AgBF}_4$ было обнаружено, что данный метод имеет существенный недостаток, связанный с выведением из реакционной среды катализатора в виде AgGaCl_4 . Пытаясь решить эту проблему, диссертант исследует SbF_5 в качестве катализатора тех же процессов. Хотя при работе с SbF_5 возникают значительные экспериментальные трудности, связанные с агрессивностью и дозировкой этого реагента, в конечном итоге они были успешно решены, и было показано, что даже в количестве 3% данная кислота Льюиса обеспечивает протекание реакций циклоприсоединения в мягких условиях, например, базовый тестовый реагент АЦДК реагирует с бензальдегидом в интервале температур 0-5 °С и дает циклоаддукт с выходом 61%.

В заключительной части диссертации были проведены исследования биологической активности некоторых производных полученных циклоаддуктов, а именно

соответствующих барбитуратов, образующихся при модификации двух геминальных сложноэфирных групп одной молекулой мочевины. Было показано, что данные соединения проявляют умеренную цитостатическую активность в отношении некоторых культур пролиферирующих клеток и перспективны в дальнейших исследованиях.

Таким образом, все вышесказанное позволяет утверждать, что диссертационная работа А.А. Левиной представляет собой комплексное научное исследование, выполненное на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне. Разработаны надежные методы синтеза новых катализаторов на основе комплексов фталоцианинов с хлоридом галлия, и установлена возможность их активации солями серебра с нуклеофугными анионами. Полученные комплексы были успешно применены в различных реакциях [3+2]-циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов, а также в реакциях конденсации стирилмалонатов, тщательно изучены некоторые другие каталитические системы на основе хлорида галлия и солей серебра, что свидетельствует о высокой степени новизны проделанного исследования.

По ходу выполнения диссертационной работы диссертант широко применяет все новейшие физико-химические методы исследования, что строго обеспечивает достоверность полученных результатов.

Литературный обзор исчерпывающе описывает реакции [3+2]-циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов, а главное - различные типы используемых катализаторов и читается легко и с большим интересом.

Автореферат и имеющиеся научные публикации автора точно отражают содержание диссертации.

Несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе А.А. Левиной имеются некоторые замечания: 1. При взаимодействии стирилмалонатов с бензальдегидом (катализ $\text{GaCl}_3/\text{AgBF}_4$) часто образуются смеси инденилмалонатов и пентациклических лактонов (Таблица 6, стр. 75). Хотя приведены конверсия исходного и выход инденилмалонатов, из таблицы невозможно понять соотношение образующихся продуктов, т.е. нет количеств пентациклических лактонов, хотя на следующей странице в похожем превращении выходы указаны. 2. В экспериментальной части в синтезе соединений серии 6 автор указывает, что присутствует минорный изомер и приведены его сигналы в спектрах ЯМР ^1H . Не указано, что это за изомер, почему он остался в смеси после хроматографии и вообще откуда он появился, если, например, в случаях 6a и 6b выходы основного изомера составили 99%. 3. Во многих случаях в экспериментальной части

приводятся литературные ссылки на полученные циклоаддукты, причем тем же методом, но с использованием другой кислоты Льюиса. Следовало в обсуждении результатов хотя бы кратко упомянуть об этом, чтобы иметь возможность сравнить эффективность оригинальных катализаторов с ранее известными. 4. В некоторых местах исследование перегружено варьированием экспериментальных параметров. Например, при исследовании реакций циклоприсоединения, катализируемых SbF_5 было показано, что даже при использовании 3-х процентов катализатора и при 0-5 °C выход составляет 61%, а конверсия 93%. Тем не менее, диссертант проводит еще четыре ненужных эксперимента с использованием 40-50% SbF_5 , которые не дают никаких преимуществ по сравнению с первым. 5. Тщательно изучив катализаторы на основе фталоцианиновых комплексов галлия и систем $\text{GaCl}_3/\text{AgBF}_4$, в конце обсуждения результатов желательно было хотя бы кратко сравнить их преимущества и недостатки с ранее известными системами, особенно с учетом того, что новые катализаторы нельзя отнести к очень доступным. 6. Имеются недостатки в оформлении автореферата, например, содержание Схемы 8 не просто сопоставить с комментариями в тексте, а восприятие Схемы 6 (стр. 11 автореферата) вообще сильно затруднено.

Однако очевидно, что приведённые замечания не меняют общей положительной оценки трудоемкого фундаментального исследования, выполненного А.А. Левиной. Полученные результаты представляют большой теоретический интерес в области химии гетероциклических соединений, вносят существенный вклад в изучение реакций циклоприсоединения и катализируемых процессов и могут быть практически использованы органиками в различных областях органического синтеза. Сложный характер выполненных исследований и объяснение наблюдаемых явлений демонстрируют высокий квалификационный уровень диссертанта.

Таким образом, диссертационная работа А.А. Левиной по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 — органическая химия.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник Лаборатории тонкого органического синтеза
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН),
доктор химических наук, специальность:
02.00.03 – органическая химия (1.4.3. Органическая химия),



КОЛДОВСКИЙ Андрей Борисович

5 июня 2025 г.

Адрес организации:

119334, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28, стр. 1

Телефон: 8 (499) 135-93-14

E-mail: andikineos@rambler.ru

Собственноручную подпись КОЛДОВСКОГО Андрея Борисовича удостоверяю.

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук,
кандидат химических наук



Е. Н. Гулакова

30 мая 2025 г.