

## ОТЗЫВ

официального оппонента Хачатряна Амбарцума Гургеновича  
на диссертацию Обосян Нины Гарниковны «**ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ  
ПРОПАРГИЛЬНЫХ СИСТЕМ С, N, O- НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ  
АЦЕТАТОВ РТУТИ (II) И КАДМИЯ (II)**»,  
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук  
по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Докторская диссертация Обосян Нины Гарниковны посвящена решению научной проблемы, связанной с функционализацией пропаргильных систем С, N, O - нуклеофилами в присутствии ацетатов ртути (II) и кадмия (II), а также разработке препаративных методов синтеза феромонов насекомых-вредителей и внедрение их в практику сельского хозяйства.

Представленная работа является удачным примером сочетания глубокого фундаментального исследования, в особенности, в области ртутьорганических соединений с важными практическими приложениями. Идеи, выдвинутые и обоснованные в диссертации открывают новые перспективы в области совершенствования методов идентификации и вторичных превращений металлорганических соединений. Поэтому считаю, что диссертационная работа Обосян Нины Гарниковны является **актуальной.**

Диссертационная работа изложена на 240 страницах (включая приложения), состоит из введения, двух глав (литературного обзора и обсуждения результатов), экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (311 библиографических ссылок). Приведены 7 рисунков, 7 таблиц и 2 приложения, включающие акты экспертиз по биологической активности некоторых синтезированных соединений и полевым испытаниям синтезированного феромона восточной плодовой жоржки.

**Во введении** автор обосновывает необходимость проведения диссертационных исследований, формулирует цели и задачи, а также обозначает положения, выносимые на защиту.

**В литературном обзоре**, состоящем из двух глав, автором систематизированы данные по синтезу 1,3-дикарбонильных соединений, протекающему в присутствии солей

металлов и металлокомплексов, и показаны пути достраивания углеродного скелета целевой молекулы в достаточно крупные и часто встречающиеся в органических соединениях фрагменты с помощью 1,3-дикарбонильных соединений и их производных, опубликованные в научной периодике, в основном, за последние 15 лет. Диссертантом выявлено, что 1,3-дикарбонильные соединения и продукты, получаемые на их основе, являются важными объектами для осуществления перспективных регио- и стереоселективных мультикомпонентных и каскадных реакций, что особенно важно в синтезе органических соединений, в том числе и близких к природным низкомолекулярным биорегуляторам. Изложение собственных результатов автора озаглавлено «**Функционализация пропаргильных систем С, N, O- нуклеофилами в присутствии ацетатов ртути (II) и кадмия(II)**» и развивается по нескольким направлениям, обусловленным решением поставленных в диссертации задач:

- превращения пропаргильных систем в присутствии ацетата ртути (II);
- функционализация пропаргильных систем в присутствии ацетата кадмия (II);
- синтез и апробация полового феромона восточной плодовой мушки.

Первое направление – превращения пропаргильных систем в присутствии ацетата ртути (II), является ключевым во всем диссертационном исследовании Обосн, определяя высокий уровень научно-практической значимости данной междисциплинарной работы.

Автором на примере хлормеркуро- и диалкинилмеркуропроизводных предложены принципиально новые направления синтеза ртутьорганических соединений (РОС). Предложенный метод, основанный на применении терминальных ацетиленов, удобен как с точки зрения доступности исходных веществ, так и условий проведения реакции. *Однако автором не было сделано серьезной попытки выявления окончательной роли аминных производных в данной реакции. Не обоснован также выбор аминных производных, хотя выдвинута довольно реальная версия пути протекания данной реакции.*

В данном исследовании автором расширены пределы приложимости реакции меркурированиядемеркурирования алкинов и их производных с С-нуклеофилами и осуществлено взаимодействие ряда алкилацетиленов с -дикарбонильными соединениями. Выдвинута интересная версия по меркурированию алкилацетиленов СН-кислотами и последующему демеркурированию как боргидридом натрия, так и соляной кислотой, что сопровождается получением замещенных фурановых соединений и ненасыщенных



дикетопроизводных, образующихся вследствие миграции двойной связи. Автором подробно рассмотрены реакции меркурирования-демеркурирования алкил- и аллилпропаргиловых эфиров и установлено, что присоединение С-нуклеофилов к ним в основном протекает региоселективно по замещенному углеродному атому тройной связи с образованием линейных прототропных модификаций. Для случая с аллилпропаргильным эфиром наряду с линейными продуктами присоединения образуется также и продукт непрямого гидратации тройной связи, а при использовании соответствующего тетрагидрофуранилового эфира – получают циклические производные.

При изучении меркурирования-демеркурирования пропаргилмалоната ацетилацетоном, обнаружена необычная реакция циклизации с образованием замещенного циклопентаденильного соединения и енольного изомера с терминальной двойной связью. В отличие от этого, автором показано, что взаимодействие пропаргилмалоната с равновесной системой, полученной конденсацией ацетилацетона и анилина, содержащей основание Шиффа и его таутомерную форму, приводит к продуктам непрямого гидратации тройной связи. *Считаю, что автору следовало бы развить и углубить исследования в этом направлении.*

С целью изыскания новых методов функционализации пропаргильных соединений изучено взаимодействие некоторых СН-кислот с азотсодержащими терминальными ацетиленовыми субстратами с различной нуклеофильностью аминного компонента. Автором работы показано, что региохимия взаимодействия аминов зависит от строения субстратов, степени их нуклеофильности, природы растворителя и условий демеркурирования. В частности, Н.Г.Обосян доказано, что при меркурировании-демеркурировании диэтилпропаргиламина в присутствии ацетилацетона образуются N-замещенные 2,4-дионы, а при использовании димедона в качестве СН-кислоты впервые получено ксантеновое производное и РОС. При аналогичном взаимодействии пропаргилморфолина в присутствии ацетилацетона образуются продукты прямого N- алкилирования с последующим гидрированием активированной двойной связи, а при использовании ацетоуксусного эфира имеет место щелочное расщепление.

Следует отметить, что при использовании димедона в качестве С-нуклеофила наряду с симметричным РОС получено диеновое производное. В отличие от вышесказанного,

пропаргилпиперидин в присутствии ацетилацетона в ТГФ реагирует с образованием продуктов С-алкилирования, а в случае ацетоуксусного эфира – лишь симметричных РОС. Автором выявлены особенности меркурирования-демеркурирования некоторых гетероциклических систем. Так, при взаимодействии пропаргилзамещенных азолов с натриевой солью ацетилацетона в присутствии ацетата ртути в диоксане образуются гетероциклические соединения енольного строения, что наблюдалось и при меркурировании конденсированных тиопиридинов с терминальной тройной связью, полученных S-алкилированием соответствующих пиридинтионовых субстратов.

*Однако автор не сделала попытки объяснить этот интересный факт.*

Среди пиридинтионов и тиопиридинов с терминальной тройной связью автором обнаружены соединения с биологической активностью, что закреплено актом экспертизы, приведенным в приложении.

При исследовании взаимодействия некоторых N-нуклеофилов (или O- нуклеофилов) с алкил- и аллилпропаргилловыми эфирами в зависимости от нуклеофильности используемых реагентов и условий демеркурирования получаются как продукты прямого N-алкилирования (или O-алкилирования), так и N-алкилирования с последующим замещением и непрямой гидратации.

В завершение исследований в области меркурирования-демеркурирования и руководствуясь программой ООН по окружающей среде, автором разработан эффективный алгоритм трансформации аморфной ртути в ацетат ртути на основе известных превращений.

Вторая часть диссертационной работы посвящена превращениям в присутствии ацетата кадмия. Автор обосновывает свой выбор малой изученностью превращений пропаргильных систем в присутствии этой соли и подчеркивает, что все ее попытки вовлечения ацетиленовых систем во взаимодействия с С-, N-, O- нуклеофилами, аналогичные описанным в главе 2, в присутствии ацетата кадмия (II) не имели место.

Все это побудило автора продолжить исследования по взаимодействиям алкинов с электрофильными реагентами, в частности, с иодом. Н.Г.Обосян осуществлено йодирование пропаргильных соединений в присутствии и отсутствие ацетата кадмия (II) в неполярных растворителях и этаноле. Автором разработан эффективный метод получения йодалкинов на основе взаимодействия йода с пропаргильными субстратами в присутствии



ацетата кадмия (II), показана возможность получения продуктов присоединения и замещения. Полученные йодалкины представляют интерес в качестве синтонов потенциальных физиологически активных веществ, в том числе феромонов. На основе предложенных в диссертации наработок автором были разработаны два основных направления получения полового феромона восточной плодовой мушки. Ключевыми стадиями первой схемы, основанной на двухсинтонной стратегии C7 + C5, были получение 1-йодопент-1-ина (C5) на основе пент-1-ина с применением ацетата кадмия и конденсация с C7 компонентом.

Третья часть диссертационной работы посвящена анализу известных стратегий синтеза полового феромона восточной плодовой мушки (*Grapholitha molesta*) и обоснованию выбора двухсинтонной стратегии C8 + C4 из доступных реагентов тетрагидрофурурилового спирта и тетрагидрофурана.

Ключевыми на мой взгляд являются нелегкие в техническом исполнении стадии:

- алкилирования 2-(пент-4-инилокси)тетрагидро-2H-пирана пропилбромидом в присутствии амида лития с получением соответствующего эфира, удалением пиранильной защитной группы которого удалось синтезировать окт-4-ин-1-ол;
- конденсации компонентов C4 и C8 с образованием тетрагидропиранилового эфира (Z)-додец-8-ен-1-ола.

Автором предложены и апробированы новые препаративные формы на основе рацемата (E,Z)-додец-8-енилацетата, о чем свидетельствует приведенный в приложении подробный акт полевых испытаний, проведенных в Украине в мае-сентябре 2021 года.

Полученные в ходе исследований результаты являются в полной мере обоснованными и подтверждены данными с использованием современных физико-химических методов исследования структуры вещества, в том числе ЯМР, ИК, масс-спектропия, элементный и рентгеноструктурный анализ. Следует отметить, что в экспериментальной части исследования подробно описаны также эффективные методы разделения полученных реакционных смесей посредством колоночной и препаративной хроматографии.

Кроме сделанных по ходу обсуждения работы отдельных замечаний считаю необходимым высказать следующие пожелания, носящие дискуссионный характер.

*Введение, постановка задачи:* для читателя было бы более удобно воспринимать работу, если бы материал вводной части автор снабдил ключевыми литературными ссылками.

*Обзор литературы:* считаю необоснованным малое количество ссылок на синтез и превращения РОС.

*Обсуждение результатов:*

- при обосновании путей протекания реакций по схеме 15 (диссертация) автор приводит следующее выражение: «при демеркурировании промежуточного меркуроинтермедиата получается экзометиленовое производное 66, стабилизирующееся в соединении 68. Образование соединения 69 можно объяснить легкостью нуклеофильной атаки второй молекулы ацетилацетоната натрия по электрофильному центру интермедиата 71». Насколько это объяснение соответствует литературным данным и нельзя ли предложить иное? Насколько корректно называть интермедиат 66 экзометиленовым?

- при описании взаимодействия пропаргиловых соединений в присутствии ацетата кадмия автором упоминается лишь об обнаружении в реакционной среде йодид-иона, однако непонятно в виде какой именно соли.

Перечисленные замечания не снижают общего весьма благоприятного впечатления от грамотно оформленной диссертационной работы, являющейся многоплановым исследованием, имеющим большое научное и прикладное значение.

Автореферат диссертации адекватно и полно отражает ее содержание, а личный вклад автора в фундаментальное научное направление четко подтверждается большим числом публикаций результатов исследований в отечественных и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК РА.

Результаты, вошедшие в диссертацию, опубликованы и докладывались на различных отечественных и международных научных конференциях. Очевидно, что работа достоверно отражает вклад автора в науку и содержит совокупность новых научных результатов. Предлагаемые научные положения и практические рекомендации строго аргументированы и критически оценены по отношению к существующему научному уровню работ в этой области. На основании приведенных выше соображений может быть сделано заключение о том, что диссертационная работа Н.Г.Обосян по



объему, актуальности, научной новизне и практической значимости отвечает всем требованиям ВАК РА, предъявляемым к докторским диссертациям и полностью соответствует требованиям пункта 8 «Положения о порядке присуждения ученых степеней».

На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации – Обосян Нина Гарниковна, достойна присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Заведующий лабораторией аналитической хроматографии  
и масс-спектрометрических методов Института биохимии НАН РА,  
доктор химических наук, профессор

А.Г.Хачатрян

Подпись профессора А.Г.Хачатряна заверяю:  
Ученый секретарь Института биохимии НАН РА  
кандидат биологических наук, доцент



Р.Д.Айрапетян

29 августа 2022 года