



**Уральский
федеральный
университет**

имени первого Президента
России Б.Н.Ельцина

Министерство образования и науки Российской Федерации.
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (УрФУ)

ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002,
факс: +7 (343) 375-97-78; тел.: +7 (343) 374-38-84;
контакт-центр: +7 (343) 375-44-44, 8-800-100-50-44 (звонок бесплатный)
e-mail: rector@urfu.ru, www.urfu.ru
ОКПО 02069208, ОГРН 1026604939855, ИНН/КПП 6660003190/667001001

31.10.2016г. № 05.19/1-125

На № _____ от _____

Председателю диссертационного совета
Д 003.052.01 на базе ФГБУН
Иркутского института химии им. А.Е.
Фаворского СО РАН
академику Трофимову Б. А.

Согласие ведущей организации

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина дает согласие выступить в качестве ведущей организации и предоставить отзыв на диссертацию Ву Чан Зыонг, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему: «МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ NH-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ИЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОПИНАЛЕЙ, ТРИМЕТИЛСИЛИЛАЗИДА, N- И C- НУКЛЕОФИЛОВ», по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв будет направлен в диссертационный совет в установленном порядке.

Проректор по науке УрФУ имени первого
Президента России Б.Н.Ельцина



Кружаев В.В.

Директор химико-технологического
института УрФУ имени первого
Президента России Б.Н.Ельцина

Русинов В.Л.

СВЕДЕНИЯ

о ведущей организации

по диссертации Ву Чан Зыонг, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему: «МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ NH-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ИЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОПИНАЛЕЙ, ТРИМЕТИЛСИЛИЛАЗИДА, N- И C-НУКЛЕОФИЛОВ», по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Полное наименование организации, сокращенное наименование организации	Место нахождения (страна, город)	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес официального сайта в сети "Интернет"
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»	Российская Федерация, г. Екатеринбург	620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д.19 +7 343 375 45 07 rector@urfu.ru urfu.ru
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций):		
<p>1. Karpov, Y., Erdmann, T., Raguzin, I., Al-Hussein, M., Binner, M., Lappan, U., Stamm, M., Gerasimov, K.L., Beryozkina, T., Bakulev, V., Anokhin, D.V., Ivanov, D.A., Günther, F., Gemming, S., Seifert, G., Voit, B., Di Pietro, R., Kiriy, A. High Conductivity in Molecularly p-Doped Diketopyrrolopyrrole-Based Polymer: The Impact of a High Dopant Strength and Good Structural Order // <i>Advanced Materials</i> – 2016 - P. 6003-6010. DOI: 10.1002/adma.201506295</p> <p>2. Efimov, I., Beliaev, N., Beryozkina, T., Slepukhin, P., Bakulev, V. A catalyst and additive-free three-component reaction of highly electrophilic azides with cyclic ketones and cycloaliphatic amines. Synthesis of novel N-heteroaryl amidines // <i>Tetrahedron Letters</i> – 2016 – Vol. 57 - P. 1949-1952. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.03.058</p> <p>3. Belskaya, N.P., Lugovik, K.I., Bakulev, V.A., Bauer, J., Kitanovic, I., Holenya, P., Zakhartsev, M., Wöfl, S. The new facile and straightforward method for the synthesis of 4 H-1,2,3-thiadiazolo[5,4-b]indoles and determination of their antiproliferative activity // <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> – 2016 – Vol. 108 - P. 245-257. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.11.011</p> <p>4. Shulepov I.D., Kozhikhova K.V., Panfilova Y. S., Ivantsova M. N., Mironov M. A. One-pot synthesis of cross-linked sub-micron microgels from pure cellulose via the Ugi reaction and their application as emulsifiers. // <i>Cellulose</i> – 2016. – Vol. 23. – P. 2549–2559. DOI: 10.1007/s10570-016-0957-3</p> <p>5. Kovaleva E.G., Molochnikov L.S., Venkatesan U., Marek A., Stepanova D.P., Kozhikhova K.V., Mironov M.A., Smirnov A.I. Acid-Base Properties of Nanoconfined Volumes of Anodic Aluminum Oxide Pores by EPR of pH-Sensitive Spin Probes. // <i>Journal of Physical Chemistry C</i>. – 2016. Vol. 120. – №5. – P. 2703-2711. DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b10241</p>		

6. Dianova, L., Berseneva, V., Beryozkina, T., Efimov, I., Kosterina, M., Eltsov, O., Dehaen, W., Bakulev, V. Reactions of Thioacetamide Derivatives with Sulfonyl Azides: An Approach to Active-Methylene N-Sulfonylacetamidines // *European Journal of Organic Chemistry* - 2015 – Vol. 31 - P. 6917-6923. DOI: 10.1002/ejoc.201500968
7. Beryozkina, T.V., Efimov, I.V., Fabian, W.M.F., Beliaev, N.A., Slepukhin, P.A., Isenov, M.L., Dehaen, W., Lubec, G., Eltsov, O.S., Fan, Z., Thomas, J., Bakulev, V.A. Reactivity of 1,2,3-triazoles towards sulfonyl chlorides. A novel approach to 1- and 2-sulfonyl-4-azolyl-1,2,3-triazoles // *Tetrahedron* – 2015 – Vol. 71 - P. 6189-6195. DOI: 10.1016/j.tet.2015.06.088
8. Tkachov, R., Senkovskyy, V., Beryozkina, T., Boyko, K., Bakulev, V., Lederer, A., Sahre, K., Voit, B., Kiriya, A. Palladium-catalyzed chain-growth polycondensation of AB-type monomers: High catalyst turnover and polymerization rates // *Angewandte Chemie - International Edition* – 2014 – Vol. 53 - P. 2402-2407.
9. Efimov, I., Bakulev, V., Beliaev, N., Beryozkina, T., Knippschild, U., Leban, J., Zhi-Jin, F., Eltsov, O., Slepukhin, P., Ezhikova, M., Dehaen, W. Reactions of β -azolylenamines with sulfonyl azides as an approach to N-unsubstituted 1,2,3-triazoles and ethene-1,2-diamines // *European Journal of Organic Chemistry* – 2014 – Vol. 17 - P. 3684-3689.
10. Bolgova, A.I., Lugovik, K.I., Subbotina, J.O., Slepukhin, P.A., Bakulev, V.A., Belskaya, N.P. Unexpected result for the acylation of arylhydrazonoethanethioamides // *Tetrahedron* – 2013 – Vol. 69 - P. 7423-7429.
11. Sadchikova, E.V., Bakulev, V.A., Subbotina, J.O., Privalova, D.L., Dehaen, W., Van Hecke, K., Robeyns, K., Van Meervelt, L., Mokrushin, V.S. Synthesis and structure of new imidazo- and pyrazolo[5,1-d][1,2,3,5] thiatriazines based on the reaction of diazoazoles with acyl isothiocyanates controlled by $Sa \cdots O$ interaction // *Tetrahedron* – 2013 – Vol. 69 – P. 6987-6992.
12. Mironov, M.A., Shulepov, I.D., Ponomarev, V.S., Bakulev, V.A. Synthesis of polyampholyte microgels from colloidal salts of pectinic acid and their application as pH-responsive emulsifiers // *Colloid and Polymer Science* – 2013 – Vol. 291 - P. 1683-1691.
13. Obydenov, K.L., Klimareva, E.L., Kosterina, M.F., Slepukhin, P.A., Morzherin, Y.Y. Influence of solvent and substituents on the reaction of N-alkylthioacetamides with dimethyl acetylenedicarboxylate: Synthesis of functionalized thiophenes containing an exocyclic double bond // *Tetrahedron Letters* – 2013 – Vol. 54 - P. 4876-4879.
14. Shafran, Y., Rozin, Y., Beryozkina, T., Zhidovinov, S., Eltsov, O., Subbotina, J., Leban, J., Novikova, R., Bakulev, V. Self condensation of enamines mediated by acetylation. A novel approach to 1-(azol-5-yl)-(1E,3Z)-butadiene-4-N,N-dimethylamines // *Organic and Biomolecular Chemistry* – 2012 – Vol. 10 – P. 5795-5798.
15. Mironov M.A. General Aspects of Isocyanide Reactivity pp. 35-74. in Nenajdenko, V. G. (Ed) (2012) *Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science* Wiley-VCH: Weinheim. 605 p. DOI: 10.1002/9783527652532.ch2

Проректор по науке УрФУ имени первого
Президента России Б.Н.Ельцина



Кружаев В.В.

Директор химико-технологического института УрФУ
имени первого Президента России Б.Н.Ельцина

Русинов В.Л.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке

Уральского федерального университета
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина

Кружаев В.В.

«10 ноября» 2016 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**на диссертационную работу Ву Чан Зыонг «Мультикомпонентный синтез новых функционализированных NH-1,2,3-триазолов из замещенных пропионалей, триметилсилилазида, N- и C-нуклеофилов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия.**

Органический синтез в настоящее время развивается в сторону создания простых и эффективных методологий, позволяющих проводить химические превращения с минимальным расходом ресурсов и не наносящих вреда окружающей среде. Это означает отказ от традиционных методов, включающих множество промежуточных стадий и использующих большое количество органических растворителей. Эффективность синтеза того или иного соединения может быть определена как отношение сложности полученной структуры к общему числу стадий, количеству и качеству использованных реактивов, временным затратам и образовавшимся побочным соединениям. Поэтому, в последние два десятилетия многокомпонентные реакции вызывают повышенный интерес исследователей во всем мире, как методология, позволяющая решать сложнейшие задачи органического синтеза с необычайно высокой эффективностью. Трудно найти другие подходы, которые открывают возможность образования до восьми новых химических связей на основе четырех - пяти реагентов в ходе одной химической стадии. Особенный интерес вызывает разработка новых полифункциональных реагентов для многокомпонентных реакций, так как основной нерешенной проблемой для этой группы реакций является ограниченное число доступных структур. Поэтому, многокомпонентные реакции редко используются при ретросинтетическом разбиении целевых соединений для целенаправленного синтеза сложных природных структур. Применение новых реагентов позволяет решить эту задачу путем составления баз данных по многокомпонентным реакциям и доступным с их помощью структурам.

Диссертационная работа Ву Чан Зыонг посвящена использованию замещенных пропиналей в многокомпонентных синтезах NH-1,2,3-триазолов. Хорошо известно, что реакции алкинов с азидами в водных растворах находятся в центре внимания химиков-органиков всего мира в связи с развитием так называемой «клик-химии». Введение дополнительной альдегидной группы позволяет значительно расширить потенциал данной группы реакций, добавив возможность проводить многокомпонентные синтезы. Такой подход выглядит очень современным и позволяет повысить эффективность синтеза структур на основе NH-1,2,3-триазола. Таким образом, **актуальность** диссертационной работы и методология самого эксперимента не вызывает сомнений.

Практическая значимость работы заключается в разработке новых удобных синтезов ранее недоступных соединений, являющихся структурными аналогами важных в практическом плане веществ. Несомненным успехом работы является использование природных полисахаридов, таких как хитозан и β -циклодекстрин, в качестве эффективных катализаторов при получении целевых структур. Этот подход может быть применен и для многих других многокомпонентных реакций.

Следует отметить, что несмотря на большое количество синтезированных соединений и наличия у них потенциальных полезных свойств, ни одно из них не было протестировано на какой-либо вид активности. Так во введении на стр. 6 автор отмечает особенную актуальность применения 1,2,3-триазолов в качестве биоизостеров амидной группы в медицинской химии для создания новых эффективных и безопасных лекарств. На стр. 105-106 содержится подробный анализ практического применения другой группы соединений – замещенных пиридинов. Однако ни одно из этих направлений не было реализовано в рамках данной работы. В целом, диссертационная работа демонстрирует огромные возможности, которые дает использование замещенных пропиналей в дизайне многокомпонентных реакций. В то же время, практическое применение синтезированных соединений остается полем для дополнительных исследований.

Говоря о **научной новизне** данной работы, необходимо прежде всего отметить разработку общей стратегии синтеза полифункциональных NH-1,2,3-триазолов на основе замещенных пропиналей. В данном случае можно с уверенностью сказать, что этот подход имеет достаточно общий характер и будет широко использоваться в практике органического синтеза. В частности, автором диссертации разработаны новые методы синтеза 1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, и их оксимов, 1,2,3-триазолобарбитуратов, 1,2,3-триазолоалкилиденов и NH-1,2,3-триазолопиридинов. В работе приведены примеры оптимизации сложных четырехкомпонентных синтезов полизамещенных соединений, содержащих триазольный цикл. Еще одним существенным вкладом автора в арсенал органического синтеза является разработка эффективного катализа многокомпонентных реакций с помощью хитозана и β -циклодекстрина.

Диссертационная работа имеет классическую структуру: введение, литературный обзор, обсуждение результатов из 5 разделов, экспериментальная часть, выводы и список литературы. Работа изложена на 183 стр., содержит 136 схем, 6 таблиц и 12 рисунков. Список цитируемой литературы включает 321 наименование.

Литературный обзор посвящен синтезу гетероциклических соединений с помощью многокомпонентных реакций с участием соединений, содержащих карбонильную группу и тройную С-С связь. В последние годы наблюдается настоящий взрыв публикационной активности в этой области, поэтому даже несмотря на очень большой объем обзора (более 140 источников) он не может охватить всю информацию по данной теме. Это связано с тем, что сюда вошли реакции с участием диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, чрезвычайно популярного реагента в многокомпонентных синтезах. Однако обзор дает хорошее представление об основных тенденциях развития этой области исследований и принципах конструирования многокомпонентных реакций. Для классификации реакций автор выбрал не совсем понятный принцип, основанный на произвольном выборе одного из участников реакции, например, изатина, изоцианида или СН-активного соединения. При этом отдельно рассматриваются реакция Биджинелли, и синтезы отдельных гетероциклических систем: триазолов, дигидропиридинов, пиранов, фуранов. То есть в обзоре сочетаются две системы группировки материала: по типу образующегося гетероцикла и по типу реагента. Это в определенной степени мешает восприятию изложенного материала. Однако такое построение обзора носит сугубо практическое значение и призвано выделить гетероциклы, представляющие интерес для самого автора. Абсолютное большинство приведенных в обзоре работ было опубликовано в последние 10 лет, что делает этот обзор хорошей основой для планирования собственных синтезов.

Первый раздел обсуждения результатов посвящен синтезу целевых NH-1,2,3-триазолов в воде. Эти исследования являются развитием полученных ранее результатов, а именно синтезов на основе кремнийорганических пропиналей в воде. В результате с достаточно высокой региоселективностью были синтезированы замещенные по 4 положению 1,2,3-триазол-5-карбальдегиды. Использование воды в данном случае вполне оправдано, так как в органическом растворителе не удалось получить целевые соединения даже с невысокими выходами. Таким образом, вода в данном случае может рассматриваться как катализатор данного процесса. К сожалению автор не обсуждает возможный механизм этого процесса, который скорее всего основан на стабилизации интермедиатов реакции водородными связями. Помимо ускорения процесса вода служит также в качестве экологичного растворителя, удовлетворяющего требованиям «зеленой» химии. При этом следует иметь в виду, что стадии выделения и очистки конечного продукта также должны соответствовать этим требованиям. Например, для выделения 0.1 г конечного продукта **3д** в работе используется 30 мл этилацетата.

Второй раздел представляет собой систематическое исследование последовательности реакций, ведущих к оксима 1,2,3-триазол-5-карбальдегидов. Эти реакции были осуществлены как традиционный двухстадийный синтез, так и как трехкомпонентная реакция. Причем для повышения выходов целевых продуктов **7** были использованы микроволновое излучение и раствор хитозана. Особенно интересно применение хитозана в качестве катализатора, позволяющего достигать 85% выхода оксимов **7**. На стр. 80-84 приведен небольшой обзор литературных источников по использованию хитозана в реакциях циклоприсоединения с участием алкинов. На

основании этих данных и собственных исследований автор предложил механизм трехкомпонентной реакции триметилазида, гидроксилamina и пропионалей в присутствии хитозана. По нашему мнению этот механизм нуждается в дополнительном обосновании. Например, автор утверждает, что образование основания Шиффа или каких-либо аддуктов альдегида с хитозаном в данных условиях маловероятно. Это расходится с нашими собственными данными по реакции Уги с хитозаном, где подобные аддукты образуются при комнатной температуре в разбавленных растворах. Возможно, механизм реакции включает переаминирование с участием гидроксилamina.

Третий раздел включает в себя небольшое по объему исследование, посвященное синтезу производных барбитуровых кислот с использованием предложенной автором методологии – трехкомпонентной реакции с участием пропионалей в водных средах. В данном случае был применен водно-этанольный раствор без добавления катализатора. Эта часть работы грамотно спланирована и проведена, однако основным ее недостатком является отсутствие испытаний синтезированных соединений на биологическую или иную активность.

Четвертый раздел во многом повторяет подходы, реализованные в третьем разделе. Однако вторая часть многокомпонентного процесса заключалась в конденсации Кневенагеля, а в качестве катализатора процесса использовался β -циклодекстрин. В работе приводятся убедительные данные по механизму данной реакции с привлечением данных ЯМР аддуктов пропионалей с β -циклодекстрином. Этот раздел содержит также квантово-химические расчеты таутомеров соединения **14д**, для которого характерно образование внутримолекулярной водородной связи. Следует отметить, что полученные соединения сами способны вступать в различные многокомпонентные реакции, что открывает широкие возможности для усложнения исследуемых систем вплоть до семи-восьмикомпонентных.

В последнем, **пятом разделе** делается попытка развить пятикомпонентные синтезы на основе рассмотренной в четвертом разделе реакции пропионалей с триметилазидом и малонодинитрилом. В качестве еще одного участника реакции были использованы аммиак и анилин. Несмотря на очевидные трудности, с которыми столкнулся автор, ему удалось довести выходы в одnoreакторном процессе с участием пяти компонентов до 41 и 64% соответственно. Это очень хороший результат, который был достигнут после тщательной оптимизации условий проведения этого процесса. Автор последовательно варьировал растворитель, температуру, последовательность добавления, катализатор и время выдержки, что демонстрирует хорошую подготовку по планированию сложных многофакторных экспериментов.

Экспериментальная часть включает подробное описание методик, использованных в работе, и характеристики всех полученных соединений. Полнота и достоверность приведенной здесь информации не вызывает сомнения.

Выводы полностью отражают содержание работы, однако здесь встречаются неточные формулировки, например, «мультикомпонентный подход к синтезу».

Автореферат полностью отражает содержание самой диссертационной работы, он написан ясно и лаконично.

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в ведущих мировых журналах по органической химии. Результаты работы прошли апробацию на ряде Российских и международных конференций.

Полученные результаты могут использоваться в таких организациях как Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Институт органической химии Уфимского научно центра РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, Московский государственный университет им. Ломоносова, С.-Петербургский государственный университет, Приволжский (Казанский) федеральный университет, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина и др.

В целом диссертация хорошо читается и аккуратно оформлена, в ней встречаются немногочисленные опечатки, которые не мешают ознакомлению с работой.

При чтении диссертации у нас возникли следующие вопросы:

Триметилсилилазид в водных условиях подвергается гидролизу. Можно ли заменить его на азотистоводородную кислоту?

Каков предполагаемый механизм ускорения реакций с участием пропиналей в воде?

По своему объему, актуальности, научной новизне и практической ценности диссертационная работа «Мультикомпонентный синтез новых функционализированных NH-1,2,3-триазолов из замещенных пропиналей, триметилсилилазида, N- и C-нуклеофилов» полностью соответствует требованиям ВАК РФ («Положение о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013, раздел II), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Ву Чан Зыонг заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв утвержден на заседании кафедры «Технология органического синтеза» УрФУ, протокол № 15 от 09 ноября 2016 г.

Профессор кафедры «Технология органического синтеза» УрФУ,

доктор химических наук

Миронов Максим Анатольевич

Зав. кафедрой «Технология органического синтеза» УрФУ,

доктор химических наук

Бакулев Василий Алексеевич

Ученый секретарь кафедры «Технология органического синтеза» УрФУ,

кандидат химических наук

Токарева Мария Игоревна

Адрес организации: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина

Тел: +7 343 3754888, E-mail: m.a.mironov@urfu.ru

09 ноября 2016