О Т З Ы В

официального оппонента о диссертационной работе **МИТРОШИНОЙ Инессы Васильевны** «Элемент- и карбозамещенные пропинали: селективность реакций с некоторыми N-нуклеофилами и комплексообразование с β-циклодекстрином в водной среде», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Диссертационная работа Митрошиной Инессы Васильевны выполнена в области химии амбидентных элементсодержащих пропиналей и их углеродных аналогов в реакциях с N-нуклеофилами. Объектом исследования работы явились пропинали - высокореакционные 1,3-биэлектрофилы, имеющие активированную тройную связь и стерически незатрудненную альдегидную группу. Эти соединения уже нашли применение в тонком органическом синтезе, в полном синтезе высокоэффективных природных антибиотиков, некоторые из них были выделены из растений и обладают высокой биологической активностью. Введение в них гетероатомов кремния и германия в α-положение к тройной связи стабилизирует молекулы альдегидов и аддуктов. В результате последующего деметаллирования в мягких условиях могут быть получены гетероциклические аналоги с терминальной тройной связью. Триалкилсилилпропинали используются в синтезе природных цитостатиков, ендииновых антибиотиков, а также бутадиинильных порфириновых ансамблей, перспективных для получения новых материалов - сенсоров, преобразователей фотохимической энергии.

Рассматриваемая диссертационная работа является логическим продолжением систематических исследований реакций нуклеофильного присоединения к элементсодержащим пропиналям в отсутствие катализатора, а также новых кислотно-катализируемых реакций гетероциклизации, выполняемых в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. В то же время хемо- и региоселективность присоединения нуклеофилов к элементсодержащим пропиналям в сравнении с углеродными аналогами, с участием одного и двух реакционных центров, изучена недостаточно. Так, до сих пор не были описаны реакции гидрофобных ацетиленовых альдегидов с нуклеофилами в водной среде, в том числе в присутствии супрамолекулярных катализаторов, например, циклодекстринов, не изучены возможности образования комплексов циклодекстринов с пропиналями. Освещению этих вопросов и посвящена диссертационная работа.

Диссертационная работа изложена на 195 стр. машинописного текста, результаты опубликованы в четырех статьях в Журнале органической химии, представлены на восьми Всероссийских и международных конференциях и симпозиумах.

Структура диссертации традиционна: введение (8 стр.), 1-я глава - обзор литературы, посвященный катализу органических реакций β-циклодекстрином в водной среде (57 стр.), 2-ая глава - обсуждение собственных результатов исследования (67 стр.), выводы (3 стр.), 3-я глава - экспериментальная часть (22 стр.), заключает работу список цитируемой литературы из 301 наименования.

В литературном обзоре автор подробнейшим образом анализирует имеющуюся информацию об органических реакциях катализируемых β-циклодекстрином в водной среде, включая реакции гидрирования, окисления, гидролиза, раскрытия гетерокольца, присоединения нуклеофилов к кратной связи, присоединения по карбонильной группе, циклоприсоединения, мультикомпонентные реакции, аллилирование альдегидов, реакции замещения, снятия защитных функций, олигомеризации, фотореакции и другие. Результатом осуществленного анализа является вывод о том, что «реакции ацетиленовых соединений, катализируемые β-циклодекстрином, мало изучены». Поскольку каталитические процессы с участием циклодекстринов протекают через стадию комплексообразования, одной из задач исследования явилось изучение структурных закономерностей процесса комплексообразования ацетиленовых субстратов с β-циклодекстрином в водной среде с целью расширения их синтетического потенциала.

В результате проведенных исследований диссертанткой получена новая фундаментально значимая информация о селективности реакций элементсодержащих пропиналей и их углеродных аналогов с нуклеофилами и особенностях их комплексообразования с β-циклодекстрином.

Принципиальными достижениями диссертанта, составляющими **основную научную ценность** работы, являются:

1. Обнаружение некатализируемой обратимой реакции гидратации карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде с образованием геминальных диолов методом ЯМР ^1H (D_2O). При этом выявлена наибольшая реакционная способность триметилсилилпропиналя и 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля в сравнении с трет-бутил- и фенил-замещенными аналогами.

2. Реализация хемоселективного присоединения эфиров α-аминокислот (DL-аланина и DL-лизина) к альдегидной группе триметилсилилпропиналя в среде бензола или воды с образованием новых 1,3-азаенинов. Автором показано, что обе аминогруппы лизина

независимо от соотношения реагентов участвуют в реакции, приводя к бис-1,3-азаенину. Отмечено значительное повышение эффективности данных реакций в водной среде.

3. Открытие новой кислотно-катализируемой каскадной реакции 3-фенил-2-пропин-1-аля с 2-аминопиридином, протекающей по принципу самосборки, с образованием неизвестного ранее 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-*a*]пиридина из одной молекулы альдегида и двух молекул амина.

4. Определение структурных закономерностей при образовании комплексов типа «хозяин-гость» гидрофобных ацетиленов (элементзамещенных пропиналей и углеродных аналогов, 3-триметилсилил-2-пропинамидов, 3-фенокси-1-пропина) с *β*-циклодекстрином в воде при комнатной температуре (ЯМР ^{1}H, 2D ROESY): 3-триметилсилил-2-пропин-1-аль, 3-фенил-2-пропин-1-аль, 3-триметилсилил-2-пропинамиды и 3-фенокси-1-пропин образуют комплексы включения с *β*-циклодекстрином, в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль, имеющий объемный заместитель при тройной связи, не способен формировать комплекс включения, но образует внешний комплекс с участием альдегидной группы и первичной ОН-группы *β*-циклодекстрина.

5. Неожиданные химические превращения некоторых ацетиленовых субстратов, катализируемых *β*-циклодекстрином при комплексообразовании в водной среде: димеризация 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля в [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид; Si-C_{sp} десилилирование амидов триметилсилилпропиоловой кислоты, имеющих два гидрофобных фрагмента – триметилсилильный и циклический заместитель амидной группы, а также перегруппировка промежуточного *β*-аминоеналя в энергетически предпочтительный *β*-аминоенон - (*Z*)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-он при взаимодействии 3-фенил-2-пропин-1-аля с 2-аминопиридином в присутствии *β*-циклодекстрина в воде; реализация каскадной сборки (2-пиридиламинометил)имидазо[1,2-*a*]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля и 2-аминопиридина (подобно фенилпропиналю).

К наиболее интересным результатам работы относятся впервые обнаруженные реакции производных ацетилена с активированной тройной связью, имеющих гидрофобные заместители – триметилсилильную, фенильную группу, циклический амидный фрагмент триметилсилилпропинамидов, демонстрирующих широкие возможности супрамолекулярного катализа циклодекстринами для расширения синтетического потенциала кремнийорганических ацетиленовых соединений и их углеродных аналогов. Применение регенерируемых, биоразлагаемых природных циклодекстринов, позволяющих осуществлять реакции в водной среде при комнатной

температуре – в условиях, отвечающих требованиям зеленой химии, является одной из важнейших задач развития современного органического синтеза.

Наблюдаемые в реакциях каскадной сборки гетероциклических соединений - 3-(2-пиридиламинометил)имидазо[1,2-*a*]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля и 2-аминопиридина в условиях супрамолекулярного катализа или 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида при взаимодействии 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля и метилового эфира DL-аланина в водно-метанольной среде свидетельствуют об участии трех сопряженных реакционных центров триметилсилилпропиналя – тройной связи, альдегидной и триметилсильной групп во взаимодействии с нуклеофилом.

Реализация процессов Si-Csp и Si-Csp^2 десилилирования в мягких условиях также актуальна для развития элементоорганического синтеза, так как синтетическая методология «силилирование-десилилирование» широко применяется в синтезе гетероциклических соединений сложной структуры, включая полный синтез природных антибиотиков и их аналогов.

Полученные сведения о легкости гидратации альдегидной группы триметилсилилпропиналя в водной среде, несомненно, важны для более глубокого понимания процессов, происходящих с участием пропиналей в живой клетке, так как известно, что образование гем-диолов в условиях, близких к биомиметическим, снижает электрофильность альдегидов и способность алкилировать нуклеиновые основания, а соответственно их токсичность и мутагенность.

Практическая значимость выполненной работы состоит в разработке новых способов синтеза неизвестных ранее полифункциональных гетероциклических и линейных систем, перспективных строительных блоков для тонкого органического синтеза, ценных биоактивных молекул на основе доступных элемент- и карбосодержащих пропиналей в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии», а также в обнаружении стабилизирующего эффекта комплексообразования с β-CD при длительном хранении легколетучих и склонных к полимеризации пропиналей.

Строение синтезированных соединений не вызывает сомнений. Для доказательства предложенных структур использовались методы ИК, КР спектроскопии, мультиядерного ЯМР (^{1}H, ^{13}C, ^{29}Si, 2D ROESY), РСА.

По оформлению и изложению работы имеются некоторые **замечания:**

1. Объем работы 195 стр. существенно превышает объем, рекомендуемый для кандидатских диссертаций. Имеющийся материал можно представить более компактно. Так, описание новизны и практической значимости занимает более трех страниц, и

представляет собой перечисление всех полученных в работе результатов во многом дословно дублирующее выводы. Вместе с тем практическая значимость в этом разделе введения просматривается недостаточно четко. Во введении к литературному обзору более трех страниц посвящено описанию понятия «зеленая химия», включающему общеизвестную информацию. Содержательная часть литературного обзора изобилует подразделами, каждый из которых представляет собой анализ только одной научной статьи (например, разделы 1.6.1.1, 1.6.1.2, 1.6.1.3, 1.6.1.4, 1.6.2.1, 1.6.2.2, 1.6.4 и другие). Большинство таких подразделов более логично было бы объединить, осуществив сравнительный анализ рассматриваемого материала. В работе имеется ряд других разделов, которые можно представить более лаконично.

2. В качестве цели работы автор указывает «Изучение влияния природы заместителя при тройной связи элементзамещенных пропиналей и их углеродных аналогов, растворителя и катализатора на селективность реакций … в водной среде». Однако влияние растворителя и катализатора на других типах реакций достаточно подробно освещено в литературном обзоре. Что конкретно пытался установить автор и насколько это удалось? Это можно было бы понять, зная задачи исследования, которые автор не обозначил. Наличие в тексте введения к диссертации: задач исследования, методологии и методов исследования, положений выносимых на защиту, степени достоверности результатов установлено ГОСТ Р 7.0.11-2011. Ничего этого в работе нет.

3. «Красной нитью» во всем литературном обзоре и в некоторых разделах главы 2 проходит мысль о каталитическом действии β-циклодекстрина. Однако в работе отсутствует информация о результатах каких-либо кинетических или термодинамических исследований каталитических реакций с участием β-циклодекстрина. Как количественно оценивается его каталитическая активность? Понижением энергии активации, изменением константы скорости реакции в присутствии катализатора, числом оборотов катализатора?

4. При описании структурных особенностей 3-триметилсилил-2-пропинамидов **23а-г**, претерпевающих Si-Csp десилилирование при комплексообразовании с β-циклодекстрином, обусловленное наличием более комплементарного для инкапсулирования в полость макромолекулы по сравнению с триметилсилильным гидрофобного фрагмента амидной группы, последний правильнее называть «циклическим» вместо «ароматической или гетероциклической аминогруппы», поскольку приведенная формулировка не охватывает адамантановый цикл (стр. 112, 1-й абзац).

5. В автореферате диссертации имеется опечатка в формуле соединения 23 (стр. 23), отсутствующая в тексте диссертации.

Приведенные замечания не носят принципиального характера.

В целом диссертанткой выполнено цельное, трудоемкое исследование, в результате которого получена новая фундаментально значимая информация о селективности реакций элементсодержащих пропиналей и их углеродных аналогов с нуклеофилами, особенностях их комплексообразования с β-циклодекстрином, перспективах использования супрамолекулярного катализа для расширения синтетического потенциала элемент- и карбосодержащих пропиналей в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии». Полученные результаты будут способствовать развитию химии элементоорганических соединений.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа И.В. Митрошиной соответствует критериям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013), а ее автор Митрошина Инесса Васильевна несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Доктор химических наук, профессор,
ведущий научный сотрудник,
научно-исследовательская часть Пожидаев Юрий Николаевич

ФГБОУ ВПО Иркутский государственный технический университет
664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 83
тел. (3952)40-52-77
e-mail: pozhid@istu.edu

12.01.2015

Пожидаева Ю.Н.
ЗАВЕРЯЮ
отдел ИрГТУ