

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Ву Чан Зыонга «Мультикомпонентный синтез новых функционализированных NH-1,2,3-триазолов из замещенных пропиналей, триметилсилилазида, *N*- и *C*-нуклеофилов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Мультикомпонентные реакции являются одним из новых направлений органического синтеза и позволяют осуществлять сборку сложных молекул в одну стадию в отличие от классического способа синтеза методом последовательных реакций. Каждая синтетическая процедура в одnoreакторных реакциях проводится однократно по сравнению с многостадийными синтезами. Благодаря этим преимуществам перед традиционными подходами мультикомпонентные реакции представляют особый интерес в синтезе новых лекарственных средств.

Амбидентные электрофилы, которыми являются α -ацетиленовые карбонильные соединения, способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами с участием как одного, так и двух из реакционных центров.

Диссертационная работа Ву Чан Зыонга посвящена разработке направленного синтеза полифункциональных NH-1,2,3-триазолов с применением мультикомпонентных реакций замещенных пропиналей с триметилсилилазидом, *N*- и *C*-нуклеофилами в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

α -Карбонилсодержащие алкины, как 1,3-биелектрофилы, широко используются в синтезе разнообразных гетероциклических соединений. Среди них важное место занимают амбидентные пропинаны, имеющие наряду с высокореакционной тройной связью стерически незатрудненную альдегидную группу. Структурные особенности пропиналей благоприятствуют участию обоих реакционных центров в реакциях с нуклеофилами при сборке функционализированных гетероциклов. Пропинаны применяют в качестве строительных блоков в тонком органическом синтезе, в частности, в полном синтезе высокоэффективных антибиотиков природного происхождения, полисопряженных порфириновых ансамблей, перспективных для получения материалов, применяемых в качестве сенсоров, считывающих устройств, преобразователей фотохимической энергии, магнитоактивных материалов. Использование пропиналей в этих технологиях основано на селективных реакциях присоединения нуклеофилов по альдегидному центру.

Актуальность исследования определяется тем, что мультикомпонентные реакции замещенных пропиналей с азидами, *N*- и *C*-нуклеофилами для синтеза полифункциональных NH-1,2,3-триазолов, в том числе бисгетероциклических, содержащих два различных фармакофора, до сих пор были мало изучены. Отсутствовали исследования эффективности супрамолекулярного катализа

подобных реакций биоразлагаемыми, регенерируемыми полисахаридами в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

Разработка методов синтеза, исключая использование металлокатализа, получила свое развитие вследствие токсичности металлов для живой клетки, несмотря на отсутствие 1,2,3-триазолов среди природных соединений. Особо актуально применение 1,2,3-триазолов в качестве биоизостеров амидной группы в медицинской химии для создания новых эффективных и безопасных лекарственных средств.

Научная новизна и наиболее значимые научные результаты исследования определяются следующими положениями:

– разработана стратегия синтеза полифункциональных NH-1,2,3-триазолов в результате одnoreакторных мультикомпонентных реакций замещенных пропиналей с триметилсилилазидом, N- и C-нуклеофилами, протекающих с участием обоих реакционных центров субстрата, в отсутствие металлокатализа;

– реализован эффективный метод синтеза полифункциональных N-замещенных 4-(гидроксиалкил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, содержащих три функциональные группы (NH, CHO, OH), при взаимодействии соответствующих пропиналей с триметилсилилазидом в воде при комнатной температуре;

– разработаны новые методы синтеза оксимов 1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов в результате мультикомпонентных реакций ацетиленовых альдегидов с триметилсилилазидом и генерируемым *in situ* гидроксиламином при микроволновом облучении в спиртовой или водно-спиртовой среде;

– осуществлен эффективный одnoreакторный трехкомпонентный синтез новых биядерных гетероциклов – гидроксилалкил-NH-1,2,3-триазолобарбитуратов из γ - гидроксилалкилпропиналей, триметилсилилазида и барбитуровых кислот в условиях «зеленой химии» – в водно-этанольной среде, при комнатной температуре, без использования металлокатализа;

– реализована катализируемая β -циклодекстрином трехкомпонентная реакция замещенных пропиналей с триметилсилилазидом и малонитрилом в воде при комнатной температуре с образованием новых 4,5-дизамещенных 1H-1,2,3-триазолоалкилиденов с высоким выходом;

– впервые продемонстрирована эффективность использования генерируемых *in situ* дициановинил-NH-1,2,3-триазолов в мультикомпонентной сборке полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов, содержащих до шести реакционных центров;

– осуществлен одnoreакторный синтез неизвестных ранее 2-амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил(триэтилгермил))-1H-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрилов в результате четырехрегентной, *псевдо*-пятикомпонентной реакции между элементзамещенными пропиналями, триметилсилилазидом, малонитрилом и анилином, катализируемой ZnCl₂;

– реализован катализируемый хитозаном одnoreакторный четырёхрегентный, *псевдо*-пятикомпонентный синтез 2,6-диамино-4-(1H-

1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила из триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, малононитрила и водного аммиака при комнатной температуре.

Практическую значимость и актуальность диссертационной работы подтверждает то, что она выполнялась в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Изучение тандемных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов» (№ гос. регистрации 01201281993), а также при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 10-03-01024-а, 15-03-99566а).

Наличие функциональных и фармакофорных групп в полученных соединениях обуславливают перспективы их применения как строительных блоков для тонкого органического синтеза, ценных биоактивных молекул, создания лекарственных средств. Несомненную важность имеет использование природных, биоразлагаемых, регенерируемых, немодифицированных полисахаридов – β -циклодекстрина и хитозана для эффективного катализа мультикомпонентных синтезов функционализированных NH-1,2,3-триазолов.

Полученные результаты вносят фундаментальный вклад в химию ацетилена, практически важных полифункциональных азотсодержащих гетероциклических соединений, а также в методологию мультикомпонентных реакций.

Структура диссертации традиционна. Во введении обоснованы актуальность темы, представлена ее научная новизна и значимость, определена цель исследования. Обсуждению собственных результатов предшествует литературный обзор. Анализ этих данных позволил автору сформулировать задачи, которые необходимо было решить для достижения цели и выбрать направление исследования. Основные результаты исследования изложены во 2 главе, в главе 3 описана техника эксперимента (синтез, условия регистрации спектров различными физическими и физико-химическими методами). Диссертация изложена на 183 страницах текста, и состоит из введения, трёх глав, выводов. Завершается работа общими выводами, списком цитируемой литературы, включающим 321 ссылку, в основном, зарубежных авторов.

В главе 1 (литературный обзор на 57 страницах) проведен анализ литературных данных о мульти- и *псевдо*-мультикомпонентных реакциях с участием α -ацетиленовых карбонильных соединений.

Данная глава разделена на две части: в первой рассмотрены основные направления мультикомпонентного синтеза (46 страниц). Вторая часть литературного обзора посвящена *псевдо*-мультикомпонентным реакциям (12 страниц).

Выполненный автором работы анализ литературных данных об использовании мультикомпонентных и *псевдо*-мультикомпонентных реакций для дизайна азот- и кислородсодержащих гетероциклов на основе α,β -

ацетиленовых карбонильных соединений, опубликованных за последние десять лет, показал синтетические возможности этого класса ацетиленовых 1,3-диполярофилов. Разнообразные гетероциклы и полигетероциклические соединения, полученные в результате каскадной сборки с участием *N*-, *C*-, *O*-нуклефилов, изоцианидов, как показал Ву Чан Зыонг, являются перспективными биологически активными соединениями, синтонами для тонкого органического синтеза и создания новых материалов с ценными свойствами.

Однако, как показал автор диссертационной работы Ву Чан Зыонг, возможности мультикомпонентных и *псевдо*-мультикомпонентных реакций амбидентных α -ацетиленовых альдегидов, имеющих высокорекреационные активированную тройную связь и стерически незащищенную альдегидную группу, для сборки практически важных полифункциональных ациклических соединений, включая 1,2,3-триазолы, остаются малоизученными.

Особый интерес автора представляло выявление реакций, протекающих с участием обоих сопряженных центров биелектрофилов, а также синтез полифункциональных 1,2,3-триазолов.

Вторая глава (49 страниц) посвящена обсуждению результатов синтеза 52 соединений, в этой главе автором сделаны основные выводы по диссертационной работе:

– **проработана стратегия** синтеза новых полифункциональных NH-1,2,3-триазолов в результате одnoreакторных атом-экономных мультикомпонентных реакций замещенных пропиналей с триметилсилилазидом, *N*- и *C*-нуклеофилами, протекающих с участием обоих реакционных центров субстрата, в отсутствие металлокатализа, в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии»;

– **осуществлен синтез** полифункциональных N-незамещенных 4-(гидроксиалкил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, содержащих три реакционноспособные функциональные группы (NH, CHO, OH), взаимодействием соответствующих пропиналей с триметилсилилазидом в воде при комнатной температуре;

– **впервые реализованы** мультикомпонентные подходы к синтезу оксимов NH-1,2,3-триазолкарбальдегидов:

– показана возможность мультикомпонентного синтеза оксима 4-триметилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида реакцией триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, гидроксиламина, при микроволновом содействии;

– осуществлен одnoreакторный трехкомпонентный синтез, катализируемый хитозаном, оксимов NH-1,2,3-триазолкарбальдегидов из замещенных пропиналей, триметилсилилазида и генерируемого *in situ* гидроксиламина при МВ облучении;

– **разработан одnoreакторный трехкомпонентный синтез** новых биядерных гетероциклов – гидроксиалкил-NH-1,2,3-триазолобарбитуратов из

γ -гидроксиалкилпропиналей, триметилсилилазида и барбитуровых кислот при комнатной температуре, без использования металлокатализа;

– **реализована** трехкомпонентная реакция, катализируемая β -циклодекстрином, замещенных пропиналей с триметилсилилазидом и малононитрилом в воде при комнатной температуре, с образованием 4,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолоалкилиденов с достаточно высоким выходом;

– **впервые показана** эффективность использования генерируемых *in situ* дициановинил-NH-1,2,3-триазолов в мультикомпонентной сборке глубокофункционализированных полизамещенных NH-1,2,3-триазолопиридинов, содержащих до шести реакционных центров:

– в результате взаимодействия триметилсилил(триэтилгермил)-пропиналей, триметилсилилазида, малононитрила и анилина, катализируемого $ZnCl_2$ (30 мол.%), протекает одnoreакторная четырехреагентная, *псевдо*-пятикомпонентная реакция с образованием 2-амино-6-анилино-4-[4-(триметилсилил(триэтилгермил))-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]-3,5-пиридиндикарбонитрилов;

– реализован одnoreакторный четырехреагентный, *псевдо*-пятикомпонентный синтез, катализируемый хитозаном, 2,6-диамино-4-(1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридиндикарбонитрила из триметилсилилпропиналя, триметилсилилазида, малононитрила и водного аммиака при комнатной температуре.

В третьей главе (28 страниц) описана экспериментальная часть исследований: методики синтеза, выход полученных 52 соединений, условия регистрации и описание спектров методами ИК-, ЯМР- спектроскопии, рентгенографии, элементного анализа, колоночной хроматографии.

Имеются некоторые замечания и вопросы по диссертации:

1. Диссертационная работа явно перегружена литературными данными. Достаточно большим является сам литературный обзор (57 страниц), кроме этого в обсуждении результатов (глава 2) приводятся литературные данные при описании подходов к решению экспериментальных задач на страницах: 68, 69, 70, 71, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82.

2. Как известно, при протекании органических реакций, неизбежно образование большого количества побочных соединений. Встает вопрос, анализировал ли автор работы побочные продукты реакции?

3. Диссертация и автореферат оформлены практически без опечаток и ошибок, обнаружены неудачные выражения и опечатки на страницах: 13, 14, 16, 69 (рис. 2).

4. Чем объясняется некоторое понижение каталитической активности хитозана в одnoreакторном синтезе оксимов триазолкарбальдегидов при рециклируемости?

Таким образом, характеризуя в целом диссертационную работу Ву Чан Зыонга, следует отметить, что она оставляет положительное впечатление, так как указанные замечания не принципиальны. Работа является завершённым научным исследованием, в которой решены поставленные задачи, тем самым достигнута цель работы, являющаяся актуальной задачей органической химии. Работа соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-исследовательском уровне, имеет практическую значимость и научную новизну, в ней представлен большой теоретический и экспериментальный материал. Результаты теоретических расчетов и экспериментальные данные достоверны, они получены в результате грамотно поставленного и квалифицированно выполненного эксперимента, обоснованы и корректны. Основные результаты в достаточной мере освещены в печати (8 публикаций, из них 3 статьи в отечественных и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 5 тезисов докладов) и апробированы на научных конференциях разного уровня. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК, практически без ошибок. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Считаю, что диссертационная работа Ву Чан Зыонга «Мультикомпонентный синтез новых функционализированных NH-1,2,3-триазолов из замещенных пропиналей, триметилсилилазида, N- и C-нуклеофилов», соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры прикладной информатики и документоведения
факультета сервиса и рекламы,
доктор химических наук



Рохин Александр Валерьевич

ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный университет»
ул. К. Маркса, 1, г. Иркутск, 664003
e-mail: irkrav66@gmail.com
тел.: +7(3952)52-10-65
15 ноября 2016 г.

