

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Ву Чан Зыонга

«МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ
NH-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ИЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОПИНАЛЕЙ ТРИМЕТИЛСИЛИЛАЗИ-
ДА, N- И C-НУКЛЕОФИЛОВ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Амбидентные пропинали, содержащие в своих структурах высокореакционную тройную связь и стерически незатрудненную альдегидную группу, являются благодатным материалом для их активного использования в тонком органическом синтезе. Замещенные пропинали служат строительными блоками для синтеза производных, характеризующихся широким спектром биологической активности и представляющих в дальнейшем интерес для фармацевтики; перспективны для получения материалов, обладающих электрооптическими и магнитными свойствами. Благодаря структурным особенностям пропинали могут участвовать в сборке функционализированных гетероциклов в реакциях с различными нуклеофилами. Применение мультикомпонентного подхода для дизайна полифункциональных гетероциклов с участием обоих реакционных центров изучено недостаточно. Мультикомпонентные реакции замещенных пропиналей с азидами, N- и C нуклеофилами для синтеза полифункциональных 1,2,3-триазолов, в том числе бисгетероциклических, содержащих два различных фармакофора, ранее рассматривались, но требуют более детальной проработки, а сведения по применению биodeградируемых, регенерируемых полисахаридов для супрамолекулярного катализа подобных реакций отсутствуют. В соответствии с современной концепцией «идеального синтеза» применение одnoreакторного подхода в направленном синтезе практически важных полифункциональных азотсодержащих гетероциклических соединений, проведение мультикомпонентных реакций, преимущественно отвечающих требованиям «зеленой химии», не вызывает сомнений в актуальности и значимости данной работы.

Работа Ву Чан Зыонга является продолжением систематических исследований, выполняемых в лаборатории химии карбофункциональных соединений 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), часть исследований проводилась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 10-03-01024-а, 15-03-99566а).

Диссертация Ву Чан Зыонга изложена на 183 страницах, включает введение, три главы, представляющие, соответственно, аналитический обзор литературы, обсуждение собственных результатов, выводы, подробности экспериментов и список цитируемой литературы из 321 источника.

В литературном обзоре автор систематизирует и анализирует литературные данные участия α,β -ацетиленовых карбонильных соединений в мультикомпонентных реакциях синтеза гетероциклов и полифункциональных линейных систем, преимущественно опубликованных за последние 10 лет. Текст логично изложен, хорошо структурирован, читается легко, несмотря на то, что написан на иностранном для автора языке.

Вторая глава диссертационной работы содержит описание и анализ основных результатов, полученных автором. В соответствии с заявленной целью направленного синтеза полифункциональных 1*H*-1,2,3-триазолов с применением мультикомпонентного подхода, в качестве объектов исследования использованы триалкилэлементзамещенные и γ -гидроксиалкилпропиналы, триметилсилилазид, СН-кислоты и амины.

Вода оказалась благодатной средой для осуществления 1,3-диполярного циклоприсоединения триметилсилилазида к тройной связи γ -гидроксиалкилпропиналей. В этих условиях реакция протекает региоселективно с хорошим выходом (69-96%) ранее неизвестных 4(5)-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов. Показано, что в термических условиях классической реакции Хьюзгена циклоприсоединение не происходит, а с азидом натрия в ДМСО процесс протекает неселективно с образованием побочного продукта димеризации исходного гидроксиалкилпропиналя.

При синтезе неописанных ранее оксимов триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов автором показана неэффективность применения классических условий реакции Хьюзгена нагреванием в толуоле элементзамещенных пропиналей с триметилсилилазидом. Несмотря на высокую описанную в литературе эффективность использования хитозана в качестве межфазного катализатора, известен лишь единичный пример мультикомпонентной реакции ацетиленовых соединений, катализируемой этим вспомогательным веществом. Это побудило соискателя изучить возможности катализа хитозаном однореакторной трехкомпонентной реакции альдегидов с триметилсилилазидом и генерируемым *in situ* гидроксиламином. На примере 8-ми замещенных пропиналей продемонстрирована эффективность супрамолекулярного катализа с использованием коммерческого хитозана (5 масс%). Целевые оксимы триазолкарбальдегидов выделены с выходом 61-85% при микроволновом облучении (80 °С) в течение 55 мин. в среде этанола, тогда как в отсутствие катализатора выход их не превышает 26%. На примере 3-триметилсилилпропиналя показано, что оптимизировать процесс можно путем последова-

тельной загрузки реагентов, так при одновременном введении трех реагентов выход целевого оксима только 23%, а при последовательном повышается до 83%. Однако, эффективность такого подхода четко не объяснена.

Несомненно, интерес вызывают исследования, приводящие к получению триазолобарбитуратов – гибридных молекул, содержащих несколько фармакофоров и реакционных центров, позволяющих их дальнейшее использование в тонком органическом синтезе с заданной целью. Синтез ранее неизвестных бисгетероциклических алкилиденотриазолов с высоким выходом (72-89%) осуществлен путем последовательного введения к смеси карбозамещенных пропионалей с триметилсилилазидом раствора барбитуровых кислот. Проведение этой реакции в водно-этанольной среде при комнатной температуре без использования металлокатализаторов безусловно отвечает требованиям «зеленой химии».

Применение воды в качестве реакционной среды при мягких температурных условиях, позволило в реакции замещенных пропионалей с триметилсилилазидом и малонитрилом, катализируемой β -циклодекстрином, осуществить селективный синтез 4,5-дизамещенных NH-1,2,3-триазолов с хорошим выходом (64-85%). Автором показано влияние β -циклодекстрина на региоселективность данного процесса, так без использования катализатора образуется смесь, в которой содержатся по данным ЯМР ^1H контроля целевой аддукт, триазолкарбальдегид, аддукт Кневенагеля и малонитрил. Каталитический эффект β -циклодекстрина не был отмечен в случае триэтилгермилпропионаля, объяснение этому Чан Зыонг приводит на основании геометрических параметров гостевых молекул триметилсиллил- и триметилгермилпропионалей, по эмпирическим квантово-химическим расчетам в приближении Хартри-Фока.

Амино- и цианозамещенные пиридины могут служить ключевыми синтонами для эффективного конструирования биологически важных фармакофоров. До сих пор в литературе отсутствовали примеры синтеза полифункциональных 1,2,3-триазолопиридинов на основе ацетиленовых карбонильных соединений. Автором впервые реализована мультикомпонентная сборка полизамещенных пиридинов из элементзамещенных пропионалей, триметилсилилазида, малонитрила и анилина. Значительное внимание было уделено оптимизации процесса (варьирование природы катализатора, растворителя, температуры и продолжительности реакции), что позволило подобрать условия для получения целевых продуктов с неплохим выходом (53-64%).

Новой является четырехкомпонентная реакция между триметилсиллилпропионалем, триметилсилилазидом, малонитрилом и аммиаком, катализируемая хитозаном в водно-метанольной среде при комнатной температуре, в результате которой выделен полифунк-

циональный 2,6-диамино-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3,5-пиридинкарбонитрил, содержащий 6 функциональных центров (41%).

Для всех осуществленных реакций Чан Зыонг предлагает возможные пути сборки функционализированных гетероциклических соединений, опираясь при этом на общехимические представления и ранее предлагаемые механизмы.

В экспериментальной части подробно описаны методические процедуры осуществленных синтезов и приведены характеристики полученных соединений. Работа Ву Чан Зыонга впечатляет многообразием синтезированных не известных ранее соединений, состав, строение и структура которых доказаны современными инструментальными методами: ЯМР спектроскопии, в том числе с применением двумерных методик, ИК-спектроскопии, а так же элементным и рентгеноструктурным анализом.

Результаты диссертационной работы освещены в 3 научных статьях, опубликованы в международных и российском журналах, рекомендованных ВАК, и прошли апробацию на научных конференциях высокого уровня. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Считаю, что поставленная цель направленного синтеза полифункциональных 1H-1,2,3-триазолов путем мультикомпонентной сборки из замещенных припиналей, триметилсилилазида, N- и C-нуклеофилов соискателем успешно достигнута. Диссертационная работа Ву Чан Зыонга определенно вносит фундаментальный вклад в химию ацетилена, разработанные соискателем реакции – в методологию мультикомпонентных подходов, а синтезированные соединения представляют интерес в практическом плане как перспективные строительные блоки для тонкого органического синтеза и потенциальных биоактивных молекул.

В ходе знакомства с диссертацией возникли следующие замечания и вопросы.

1. Имеются небрежности в оформлении списка цитируемой литературы. В указанных источниках публикации под номерами 45, 55, 89 отсутствуют; для номеров 71, 111 неверно указаны выходные данные; встречаются опечатки в нумерации соединений (стр. 39, 72, 74, 79, 119, 137) и в некоторых схемах (стр. 79); для соединения **5д** отсутствует молекулярная масса (стр. 126); брутто-формула соединения **12з** указана неверно (стр. 137); при описании спектров ЯМР ¹H соединений **4д**, **7з**, **12з** не для всех имеющихся в данных структурах протонов дано отнесение.

2. Подробно описывается синтез оксимов триазолкарбальдегидов в присутствии хитозана, подбираются условия последовательности загрузки реагентов, но при этом для активации используется только микроволновое содействие, при последующем утвержде-

нии его эффективности и селективности. Тогда напрашивается вопрос, для сопоставления проводились ли подобные исследования при обычном термическом воздействии?

3. Правомерно ли утверждать, ссылаясь только на данные ЯМР ^1H контроля, что в реакционной смеси после значительного увеличения времени воздействия содержание соединения **7a** повышается на 5% (стр. 79)?

4. Не совсем понятно, по каким признакам синтез оксимов 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, проводимый в среде метанола, автор относит к процессам, отвечающим требованиям «зеленой химии».

5. Не дано обоснование взятого эквимольного соотношения с реагентами β -циклодекстрина как катализатора при получении замещенных 4,5-дизамещенных NH-1,2,3-триазолов.

Сделанные замечания не снижают общей весьма положительной оценки работы и носят не принципиальный характер.

Учитывая актуальность выполненных исследований, научную новизну, достоверность и практическую значимость полученных результатов считаю, что научно-квалификационная 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:

Доцент кафедры «Техносферная безопасность»,
кандидат химических наук, доцент

Ясько Светлана Витальевна

ФГБОУ ВО Иркутский государственный
университет путей сообщения
ул. Чернышевского, 15, Иркутск, 664074

e-mail: svet.yasko@yandex.ru
тел.: 89086470397

21.11.2016

