

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ  
ВПО «Иркутский государственный  
университет», д.х.н., профессор

А.Ф. Шмидт

2015 г.



## О Т З Ы В

ведущей организации о диссертационной работе МИТРОШИНОЙ Инессы Васильевны «Элемент- и карбозамещенные пропинали: селективность реакций с некоторыми N-нуклеофилами и комплексообразование с  $\beta$ -циклодекстрином в водной среде», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

### Актуальность избранной темы

Новые схемы химических реакций и процессов, которые разрабатываются во многих лабораториях мира, призваны кардинально сократить влияние на окружающую среду крупнотоннажных химических производств. Химические риски, неизбежно возникающие при использовании агрессивных сред, производственники традиционно пытаются уменьшить, ограничивая контакты работников с этими веществами.

Зелёная химия предполагает другую стратегию – отбор исходных материалов и схем процессов, который вообще исключает использование вредных веществ. Последовательное использование принципов зеленой химии приводит к снижению затрат на производство, так как не требуется вводить стадии уничтожения и/переработки вредных побочных продуктов, использованных растворителей и других отходов. Сокращение числа стадий ведет к экономии энергии, что тоже положительно сказывается на экологической и экономической оценке производства.

В настоящее время зелёная химия как новое научное направление имеет большое число сторонников, делает акцент на предотвращении образования загрязнений на самых начальных стадиях планирования и осуществления химических процессов. Это принципиально новый инновационный подход к химии и химической технологии, направленный на сокращение или полный отказ от использования опасных и токсичных химических веществ. Пути, по которым развивается зеленая химия, можно сгруппировать в следующие направления:

- новые пути синтеза (часто это реакции с применением катализатора);
- возобновляемые источники сырья и энергии (полученные не из нефти);
- замена традиционных органических растворителей.

Пропинали, имеющие стерически незатрудненную альдегидную группу, используются в качестве строительных блоков в тонком органическом синтезе, например, в полном синтезе высокоэффективных антибиотиков природного происхождения и обладают высокой биологической активностью. Известно образование пропинала *in vivo* и участие в метаболических процессах обратимого ингибирования некоторых энзимов, которое связывают с взаимодействием альдегида с нуклеофильными центрами ферментов.

Введение гетероатома кремния и германия в  $\alpha$ -положение к тройной связи пропинала позволяет изучить особенности их реакционной способности в сравнении с углеродными аналогами. Наличие таких гетероатомов стабилизирует молекулы

альдегидов и образующихся аддуктов, а в результате последующего деме­таллирования в мягких условиях могут быть получены гетероциклические аналоги с терминальной тройной связью. Триалкилсилилпропинали используются в синтезе природных цитостатиков, ингибитора агрегации тромбоцитов – ксемилофибана, а также бутадиинильных полисопряженных порфириновых ансамблей, перспективных для получения материалов, применяемых в качестве сенсоров, считывающих устройств, преобразователей фотохимической энергии, молекулярных магнетиков.

Всё это подчеркивает актуальность исследования реакций нуклеофильного присоединения к пропиналям, так как 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.

Целью данной работы является изучение влияния природы заместителя при тройной связи элементзамещенных пропиналей и их углеродных аналогов, растворителя и катализатора на селективность реакций с некоторыми N-нуклеофилами, особенностей комплексообразования с  $\beta$ -циклодекстрином в водной среде.

Работа была выполнена в соответствии с планом НИР «Развитие направленного синтеза полифункциональных гетероциклических и непредельных систем на основе тандемных и мультикомпонентных реакций гетероатомных карбонилсодержащих алкинов и алкенов для создания перспективных мономеров, биологически активных соединений, флуоресцентных биомаркеров», № гос.регистрации 01201061741, «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, и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-03-01024-а).

**Научная новизна и практическая значимость** выполненной работы состоит в разработке методов синтеза новых функционализированных линейных и гетероциклических соединений на основе элемент- и карбозамещенных пропиналей и азотсодержащих нуклеофилов, реализуемых преимущественно в водной среде.

Доказано протекание некатализируемой гидратации карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде с образованием геминальных диолов с использованием метода ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Полученные данные демонстрируют перспективы использования воды как реакционной среды для реализации реакций элемент- и карбозамещенных пропиналей с нуклеофилами.

Автором найдено, что реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с метиловыми эфирами  $\alpha$ -аминокислот (DL-аланина и DL-лизина) протекают в среде бензола или воды при комнатной температуре хемоселективно по альдегидному центру с образованием новых 1,3-азаенинов с высоким выходом.

Митрошина И.В. показала возможность реализации каскадной сборки 1,4-дигидропиридина - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида при взаимодействии 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и метилового эфира DL-аланина в водно-метанольной среде в результате двух-реагентной псевдо-четырёх-компонентной реакции.

Выявлено принципиальное влияние природы заместителя при тройной связи пропиналя и катализатора на направление реакций с 2-аминопиридином.

Впервые исследованы особенности молекулярного распознавания при комплексообразовании  $\beta$ -циклодекстрина с элемент- и карбосодержащими пропиналями и некоторыми другими гидрофобными ацетиленовыми субстратами в водной среде при комнатной температуре.

Впервые обнаружены химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые  $\beta$ -циклодекстрином в процессе комплексообразования в воде.

Открыт нетривиальный процесс Si-C<sub>sp</sub> десилилирования 3-триметилсилил-2-пропинамидов Me<sub>3</sub>SiC≡CCONRR' (R = H, R' = Ph, Ad; NRR' = morpholyl, piperidyl), содержащих два гидрофобных заместителя - триметилсилильный и циклический фрагмент амидной группы, в присутствии  $\beta$ -циклодекстрина в мягких условиях - в водной среде при комнатной температуре.

Найдено, что при взаимодействии 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином в водной среде в присутствии  $\beta$ -циклодекстрина при комнатной температуре протекает перегруппировка первоначально образующегося  $\beta$ -аминоенала в энергетически предпочтительный  $\beta$ -аминоенон - (2)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-он.

Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованной литературы. Первая глава посвящена анализу известных литературных данных об органических реакциях, катализируемых  $\beta$ -циклодекстрином, во второй главе изложены и обсуждены результаты собственных исследований, необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Работа изложена на 195 страницах, включая таблицы и рисунки. В ней критически проанализирован обширный литературный материал, список цитированной литературы состоит из 301 наименования.

В первой главе приведён анализ литературных данных о широких синтетических возможностях с использованием  $\beta$ -циклодекстрина в роли катализатора разнообразных органических реакций, в том числе с участием ацетиленов, протекающих в водной среде - в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии». Реакции, катализируемые циклодекстринами, имитируют процессы, протекающие в живой клетке с участием энзимов, и реализуются через образование комплексов.

В литературном обзоре раскрыт широкий спектр каталитической активности  $\beta$ -циклодекстрина в различных типах реакций, его способность стабилизировать высокорекреационные, легколетучие, склонные к окислению соединения, описано 280 соединений.

Автор диссертационной работы, проведя обзор литературы, показал, что реакции ацетиленовых соединений, катализируемых  $\beta$ -CD, мало изучены.

В целом, литературный обзор, объём которого составляет 58 страниц, оставляет благоприятное впечатление. Уровень анализа научных данных достаточно высокий и современный.

Вторая глава диссертации, изложенная на 67 страницах, является основной в данной работе и посвящена собственным результатам исследований автора, при этом Митрошина И.В. использует современные физические методы исследования для подтверждения химической структуры соединений: спектроскопию ИК-, КР-, ЯМР (<sup>1</sup>H, 2D ROESY). Основные научные результаты, полученные автором:

– найдены условия селективного протекания реакций элемент- и карбозамещенных пропиналей с 2-аминопиридином и метиловыми эфирами природных DL- $\alpha$ -аминокислот с участием одного или двух реакционных центров биелектрофила в зависимости от строения субстрата, природы нуклеофила, катализатора и среды.

– выявлены особенности комплексообразования ацетиленовых субстратов с  $\beta$ -циклодекстрином в зависимости от их структуры и перспективы супрамолекулярного катализа изучаемых реакций в условиях «зеленой химии».

– изучена некатализируемая гидратация карбонильной группы замещенных пропиленов в водной среде с образованием геминальных диолов с использованием метода ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Содержание геми-диолов в равновесной смеси существенно зависит от природы заместителя при тройной связи пропиленала и снижается в последовательности:  $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > \text{Me}_3\text{C} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$ .

– найдено, что реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с метиловыми эфирами DL-аланина и DL-лизина протекают в среде бензола или воды при комнатной температуре хемоселективно по альдегидному центру с образованием новых 1,3-азаенинов с высоким выходом. В случае лизина независимо от соотношения реагентов во взаимодействии с альдегидом участвуют обе аминогруппы с образованием бис-1,3-азаенина. Отмечено повышение эффективности данных реакций в водной среде, а также взаимодействия 3-триметилсилил-2-пропиленала с 4-аминоантипирином с формированием обладающего противовоспалительной активностью 1,5-диметил-2-фенил-[(E)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она.

– показана возможность каскадной сборки 1,4-дигидропиридина - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида при взаимодействии 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и метилового эфира DL-аланина в водно-метанольной среде в результате двух-реагентной псевдо-четырёх-компонентной реакции.

– реализован синтез неизвестного ранее 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-а]пиридина в результате кислотно-катализируемой реакции 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином из одной молекулы альдегида и двух молекул амина.

– впервые изучены закономерности комплексообразования функционализированных ацетиленов (элемент- и карбозамещенных пропиленов, 3-триметилсилил-2-пропинамидов, 3-фенокси-1-пропина) с  $\beta$ -циклодекстрином в воде при комнатной температуре методом ЯМР ( $^1\text{H}$ , 2D ROESY).

– выявлено влияние природы гидрофобного заместителя при тройной связи на образование комплексов: 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля, 3-фенил-2-пропин-1-оля, 3-триметилсилил-2-пропинамиды и 3-фенокси-1-пропин образуют комплексы с  $\beta$ -циклодекстрином, в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля, имеющий объемный заместитель при тройной связи, не способен формировать комплекс включения.

– обнаружены химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые  $\beta$ -циклодекстрином в процессе комплексообразования в воде: димеризация 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-оля в [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид; Si-C<sub>sp</sub> десилилирование амидов триметилсилилпропиолевой кислоты, имеющих два гидрофобных фрагмента - триметилсилильную группу и циклический заместитель в амидной группе.

– найдено, что при взаимодействии 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином в присутствии  $\beta$ -циклодекстрина в воде происходит перегруппировка промежуточного  $\beta$ -аминоенала в энергетически предпочтительный  $\beta$ -аминоенон - (2)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-он; реализуется каскадная сборка 3-(2-пиридиламинометил)имидазо[1,2-а]пиридина из 3-

триметилсиллил-2-пропин-1-аль и 2-аминопиридина (подобно фенилпропиналю), в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль взаимодействует с 2-аминопиридином с образованием только соответствующего альдимины.

Третья глава представляет собой экспериментальную часть, в которой приведены методические особенности синтеза органических соединений и параметры ЯМР-спектров.

### **Оценка содержания диссертации, замечания по оформлению**

По работе имеется ряд замечаний:

1. при определении научной новизны автором слишком расплывчато (стр.8-10) и неконкретно показано основные положения научной новизны и практической значимости
2. объем и структура работы излишне детализирована, следовало просто указать, что было рассмотрено в обзоре, литературный обзор слишком большой по объему и практически равен основной части;
3. в экспериментальной части (раздел 3.11, 3.12) некорректно приведены выходы полученных соединений;
4. нельзя согласиться с выражением «методами квантовой химии изучены особенности ...» (стр. 131 и т.д.), так как в работе рассчитывались отдельные параметры электронного и пространственного строения;
5. автор, в ряде случаев, не аргументирует причины, по которым выбраны направления дальнейших исследований (стр. 120, раздел 2.5.1);
6. В работе имеются опечатки, незаконченные предложения и неудачные выражения «неожиданные химические превращения», «неожиданная перегруппировка», «контроль полученных соединений» (стр. 76, 82, 109, 112, 122, 137, 139). Реакции в органическом синтезе очень часто протекают в тех направлениях, о которых исследователь не предполагал и, ничего «неожиданного», в этом нет, а объяснения с химической точки зрения усилило бы значимость работы и сделанных выводов.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней**

Таким образом, характеризуя в целом диссертационную работу Митрошиной Инессы Васильевны, следует отметить, что она, как по важности решенных задач, так и уровню проведения исследований, соответствует современным научным требованиям, а указанные замечания не принципиальны. Работа является завершённым научным исследованием, в котором решены поставленные задачи, и тем самым достигнута цель работы, являющаяся актуальной задачей элементоорганической химии. Работа соответствует специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-исследовательском уровне, имеет практическую значимость и научную новизну, в ней представлен большой теоретический и экспериментальный материал. Экспериментальные данные достоверны, они получены в результате грамотно поставленного и квалифицированно выполненного эксперимента и анализа литературных сведений, обоснованы и корректны. Основные результаты в достаточной мере освещены в печати (12 публикаций, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ) и апробированы на научных конференциях разного уровня.



Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Работа Митрошиной Инессы Васильевны «Элемент- и карбозамещенные пропионали: селективность реакций с некоторыми N-нуклеофилами и комплексообразование с  $\beta$ -циклодекстрином в водной среде» соответствует критериям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013), а её автор бесспорно достоин присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.


Диссертационная работа Митрошиной И.В. обсуждена на совместном заседании секции органической химии и высокомолекулярных соединений с участием представителей кафедры теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов, Института нефте- и углехимического синтеза при ИГУ. Протокол № 1 от 12 января 2015 г.

Настоящее решение принято единогласно.

Председатель секции органической химии и высокомолекулярных соединений, доктор химических наук, профессор кафедры теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов

 Кижняев Валерий Николаевич

Доктор химических наук, директор Аналитического центра Иркутского университета

 Рохин Александр Валерьевич

ФГБОУ ВПО  
«Иркутский государственный университет»

664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 126  
8(395-2) 521-065

[irkrav66@gmail.com](mailto:irkrav66@gmail.com)

12.01.2015

