

ОТЗЫВ

официального оппонента Махмудияровой Наталии Наильевны
на диссертационную работу Игнатишиной Марии Геннадиевны
«Стереодивергентный синтез непредельных соединений с использованием реакций
Pd-катализируемого кросс-сочетания 2-бром-1,3-диенов с алкинами и бороновыми
кислотами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы диссертации

Одной из важнейших задач органической химии является стереонаправленный синтез органических соединений, содержащих двойные углерод-углеродные связи с заданной конфигурацией заместителей. Подавляющее большинство ненасыщенных природных соединений и синтетических аналогов имеют в своей структуре двойные связи строго определенной конфигурации. Реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами переходных металлов, являются широко используемым инструментом для создания углеродного скелета в разнообразных органических соединениях. Высокие выходы продуктов, мягкость условий и толерантность к широкому набору функциональных групп позволяет использовать их для синтеза лекарственных препаратов, аналогов природных молекул и органических материалов. В настоящее время в литературе отсутствуют стереодивергентные методы в реакциях кросс-сочетания с использованием единственного изомера исходных винилгалогенидов для получения отдельных E- и Z-изомерных непредельных продуктов. Благодаря наличию сопряженной π -системы и нахождению галогена одновременно в винильном и аллильном положении диеновой системы, сохранение конфигурации исходного винилгалогенида в зависимости от условий проведения реакций кросс-сочетания может не являться обязательным. Создание методов управления стереохимическим результатом реакций кросс-сочетания (сохранение или инверсия конфигурации) с участием подобных винилгалогенидов может быть эффективно использовано для стереоселективного получения ценных непредельных соединений, π -сопряженных полимеров, хромофоров, дендраленов, а также полезных диеновых компонентов в реакции Дильса-Альдера.

Представленная М. Г. Игнатишиной диссертационная работа, направленная на разработку новых стереодивергентных методов в наиболее востребованных реакциях кросс-сочетания таких как Соногашира и Сузуки, несомненно, является важной и актуальной.

Структура работы и значимость полученных результатов

Диссертационная работа написана по традиционному плану: введение, обзор литературы, результаты и их обсуждение, экспериментальная часть, выводы и список литературы.

Во введении кратко сформулирована актуальность темы и основные задачи исследования.

В литературном обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся стереоселективных методов синтеза анализ литературных данных по методам синтеза практически важных непредельных соединений на основе реакций сочетания Соногашира, Хека, Сузуки-Мияура и Стилле. Литературный обзор является аналитическим и отражает современные успехи и достижения в области каталитических реакций кросс-сочетаний. Завершается Литературный обзор Заключением, в котором сформулированы проблемы в области поиска и разработки новых эффективных методов создания углерод-углеродных связей в стереонаправленном синтезе непредельных соединений, обладающих высокой биологической активностью.

Обсуждение полученных результатов и экспериментальная часть логично вытекают из рассмотренного автором обзора литературы.

Основной раздел диссертации посвящен обсуждению собственных экспериментальных данных (глава 2) по разработке стереодивергентных подходов к синтезу новых непредельных соединений с использованием реакций Pd-катализируемого кросс-сочетания 2-бром-1,3-диенов с алкинами и бороновыми кислотами. Работа начинается с оригинальных находок по разработке эффективного подхода к синтезу 2-галолен-1,3-диенов на основе галогенирования/дегидрогалогенирования сопряженных альдегидов с получением соответствующих α -галогензамещенных α,β -непредельных альдегидов и последующим их олефинированием по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу / Виттигу. Вторая часть раздела Обсуждения результатов посвящена разработке стереодивергентного синтеза (2*E*,4*Z*)- и (2*E*,4*E*)-2-алкинил-1,3-бутадиенов на основе изменения последовательности реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса. Так был разработан эффективный метод стереодивергентного синтеза (2*E*,4*Z*)- и (2*E*,4*E*)-2-алкинил-бута-1,3-диенов как с сохранением, так и с почти полной инверсией конфигурации Br-несущей двойной связи. Установлены общие закономерности протекания осуществленных реакций, изучены возможности и ограничения разработанных методов, исследовано строение полученных соединений. Необычным, на мой взгляд, является раздел, в котором обсуждается возможность стереохимического

контроля в наиболее популярной реакции сочетания Сузуки для стереодивергентного получения тризамещенных алкенов. В результате был разработан стереодивергентный синтез тризамещенных алкенов на основе сохранения или инверсии конфигурации 2-бром-1,3-диенов в реакции Сузуки. Обнаружено, что сочетание Сузуки 2-бром-1,3-диенов с различными бороновыми кислотами протекает с сохранением или инверсией конфигурации бром-несущей двойной связи в зависимости от полярности используемого растворителя. В толуоле продукты с сохранением конфигурации образуются с диастереоселективностью $dr >99:1$, тогда как в ДМА/MeCN реакция Сузуки протекает с образованием продуктов инверсии с диастереоселективностью до $dr 98:2$. Показана возможность существенного расширения синтетического потенциала этой реакции, а именно возможность синтеза индивидуальных E- и Z-изомеров тризамещенных сопряженных алкенов, на основе одного диастереомера исходных бромдиенов в качестве партнеров кросс-сочетания Сузуки. В заключительной части выполненной работы обсуждаются механизмы инверсии в реакциях Соногашира и Сузуки, в результате которых предложен вероятный механизм инверсии в реакциях кросс-сочетания через заряженные цвиттерионные и катионные палладиевые интермедиаты. В результате детального исследования влияния полярности растворителя в реакциях кросс-сочетания установлена высокая корреляция между диэлектрической проницаемостью растворителей и диастереоселективностью, которая в основном определяется общей полярностью среды, а не природой функциональных групп конкретных растворителей.

Экспериментальная часть диссертационной работы содержит обсуждение методов, способствующих достижению поставленной цели. Проведен анализ спектральных характеристик полученных соединений. Экспериментальные результаты представлены в удобной для восприятия форме, для наглядности в экспериментальной части приведены структурные формулы синтезированных соединений. Завершают работу выводы и список цитированной литературы.

Научная новизна работы и практическая значимость

Наиболее важные достижения соискателя сводятся к следующему:

1. Разработан эффективный метод синтеза стереохимически чистых (2E,4Z)- и (Z)-2-галоген-1,3-диенов на основе реакций галогенирования/дегидрогалогенирования сопряженных альдегидов и олефинирования образующихся α -галогензамещенных α,β -непредельных альдегидов по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу и Виттигу.
2. Разработан метод синтеза 2-алкинил-бута-1,3-диенов с выходами 22-86% и диастереоселективностью $dr >99:1$ на основе one-pot последовательности кросс-сочетания

Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса. А на основе изменения последовательности реакций олефинирования α -бромзамещенных α,β -непредельных альдегидов по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу) с образованием 2-бром-1,3-диенов и их кросс-сочетания Соногашира с терминальными алкинами разработан метод синтеза (2E,4E)-2-алкинил-бута-1,3-диенов с выходами 49-82% и диастереоселективностью до dr 98:2.

3. Разработан стереодивергентный синтез тризамещенных алкенов на основе кросс-сочетания Сузуки 2-бром-1,3-диенов с бороновыми кислотами в зависимости от полярности используемого растворителя (в толуоле сохраняется конфигурация с диастереоселективностью dr >99:1, в ДМА/CH₃CN образуются продукты инверсии с диастереоселективностью до dr 98:2).

4. Установлена зависимость диастереоселективности от диэлектрической проницаемости растворителя в реакциях кросс-сочетания 2-бром-1,3-диенов.

5. Предложен вероятный механизм инверсии в каталитическом цикле реакций Соногашира и Сузуки.

6. Разработан эффективный метод синтеза (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата – ключевого предшественника в синтезе агониста PPAR-рецепторов противодиабетического действия и антагониста аденозиновых рецепторов A1.

Достоверность результатов и обоснованность выводов

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, в достаточной степени обоснованы экспериментальным материалом, корректно обсуждены с позиций современной органической химии, структуры полученных соединений подтверждены традиционными методами исследований (спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрия) и не вызывают сомнений.

Заключение по диссертационной работе

По глубине поставленных задач, объему экспериментального материала, качеству эксперимента, уровню обсуждения результатов, глубине выводов и главное, их значимости – диссертация М. Г. Игнатишиной представляет собой оригинальное, исследование, демонстрирующее на примере синтеза разнообразных непредельных соединений (с сохранением или инверсией конфигурации) решение общих фундаментальных и прикладных проблем металлокомплексного катализа и органической химии. Автореферат диссертации и результаты, опубликованные в 11-и статьях в рецензируемых журналах, полностью отражают основное содержание работы. Обращает на себя внимание, что ряд статей опубликован в международных журналах с высоким ИМПАКТ-фактором. Это означает, что фрагментарно с представленной работой

ознакомился ряд независимых международных специалистов высшей квалификации, работающих непосредственно в данной области химической науки. Полученные в диссертационной работе результаты представлены и обсуждены на 5-и конференциях различного уровня. Инновационная составляющая настоящей диссертации подтверждена 1 патентом РФ. Диссертационная работа Игнатишиной М.Г. соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, так как в ней решаются задачи органической химии: направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами; установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений.

Замечания по диссертационной работе

При прочтении диссертационной работы возникают следующие вопросы и замечания:

1. Из диссертации не ясно, как вы доказывали образование промежуточных ениновых альдегидов в one-pot последовательности реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса в синтезе (2E,4Z)-2-алкинил-бута-1,3-диенов.

2. В чем, по-вашему, причина низкого выхода диенина **53a** полученного из N,N-диметилпроп-2-ин-1-амина в one-pot последовательности реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса.

3. Почему не использовался более эффективный one-pot подход при осуществлении обратной последовательности реакций Хорнера-Вадсворта-Эммонса и Соногашира в синтезе (2E,4E)-2-алкинил-бута-1,3-диенов.

4. В диссертационной работе имеются опечатки на с. 11, 20, 21, 25, 35, 36, 37, 38, 56, 63, 64, 98.

5. На с. 12 соискатель пишет про «трициклический сестерпеноид», тогда как в источнике упоминается «сестертерпеноид».

6. В разделе «Список использованных источников» диссертации, ссылки [8], [52], [54] цитируются дважды ([44], [113], [73]). Отсутствует единообразие оформления ссылок.

7. В литературном обзоре схемы реакций обозначены как рисунки.

Высказанные замечания не касаются сути работы и легко устранимы, а вопросы носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа М. Г. Игнатишиной «Стереодивергентный синтез непредельных соединений с использованием реакций Pd-катализируемого кросс-сочетания 2-бром-1,3-диенов с алкинами и бороновыми кислотами» представляет собой

оригинальное, цельное исследование, в котором решена научная задача, связанная с разработкой эффективных стереодивергентных методов синтеза непредельных соединений с использованием реакций Pd-катализируемого сочетания 2-бром-1,3-диенов с алкинами и бороновыми кислотами. Диссертационная работа содержит обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает новизной и полностью соответствует современным требованиям ВАК России, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), и ее автор Игнатишина Мария Геннадиевна заслуживает присуждения ей степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Дата: «23»мая 2023 г.

Официальный оппонент,
доктор химических наук (1.4.3.-
Органическая химия)
Институт нефтехимии и катализа –
обособленное структурное подразделение
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального
исследовательского центра
Российской академии наук / старший
научный сотрудник лаборатории
гетероатомных соединений №11

Наталия Наильевна Махмудиярова

Махмудиярова Наталия Наильевна
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
450075, Республика Башкортостан, город Уфа, ул. проспект Октября, 141.
Тел.: +79173686559
E-mail: natali-mnn@mail.ru

Подпись Махмудияровой Н.Н. заверяю

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ

УЧЁНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ИНКУФИЦРАН

