

О Т З Ы В

официального оппонента 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

Диссертационная работа Игнатишиной Марии Геннадиевны, выполненная по специальности «Органическая химия», посвящена разработке новых оригинальных подходов к стереодивергентному синтезу широкого спектра практически важных непредельных соединений, основанных на применении катализируемых соединениями палладия реакциях кросс-сочетания с применением в качестве ключевых субстратов доступных 2-бром-1,3-диенов, алкинов и бороновых кислот.

Актуальность выбранного направления исследования

Разработка каталитических стереоселективных реакций, происходящих с образованием новых углерод-углеродных связей, является важнейшей задачей органической химии. К числу таких подходов, в первую очередь, можно отнести реакции кросс-сочетания, насчитывающие, на сегодняшний день, несколько десятков различных вариаций. В настоящее время, наиболее распространенными в лабораторной практике и промышленности являются реакции, основанные на взаимодействии литий-, магний-, цинк-, бор-, оловоорганических соединений с органическим галогенидами (реакции Сузуки, Негиши, Стиле, Соногашира), реакция Виттига и ее всевозможные вариации (Хорнера-Вадсворта-Эммонса), метатезис, а также кросс-сочетание ненасыщенных галогенидов (или трифлатов) с алкенами в присутствии сильных оснований и катализаторов на основе Pd(0) (реакция Хека).

Интерес к этим реакциям за десятки лет, с момента их разработки и внедрения в практику органического синтеза, со стороны исследователей из различных научных центров не иссякает и по сей день в виду их огромного прикладного значения. Следует особо отметить, что за исследования в области разработки методов построения новых углерод-углеродных связей Нобелевская премия вручалась пять раз! Безусловно, все вышеперечисленное предопределяет чрезвычайную важность и высокую актуальность проводимых работ по расширению области приложения реакций, проходящих с образованием новых углерод-углеродных связей, а также их применения в

полном синтезе практически важных соединений, в том числе природной структуры.

С уверенностью можно констатировать, что диссертационная работа Игнатишиной Марии Геннадиевны, направленная на разработку эффективных методов синтеза практически важных непредельных соединений, основанных на применении Pd-катализируемого кросс-сочетания кросс-сочетания 2-бром-1,3-диенов с алкинами и бороновыми кислотами, является актуальным исследованием и открывает перспективы получения новых препаратов для медицины, сельского хозяйства, мономеров для синтеза высокомолекулярных соединений нового поколения и создания современных конкурентоспособных отечественных технологий.

Научная новизна

Касаясь научной новизны диссертационной работы Игнатишиной М.Г., следует отметить, что автором выполнено целенаправленное междисциплинарное научное исследование на высоком профессиональном уровне и достигнуты следующие наиболее значимые результаты:

- Автором диссертационной работы разработаны стереоселективные методы синтеза практически полезных 2-галоген-1,3-диенов последовательными реакциями галогенирования/дегидрогалогенирования сопряженных альдегидов с образованием α -галогензамещенных α,β -непредельных альдегидов и их олефинированием по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу) на завершающем этапе синтеза.

- На основе реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса впервые предложен оригинальный подход к стереодивергентному синтезу 2-алкинил-бута-1,3-диенов. Одновременно установлено, что варьированием последовательности кросс-сочетания по Соногашире и олефинированием по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу 2-бромзамещенных α,β -непредельных альдегидов образуются (2*E*,4*Z*)- или (2*E*,4*E*)-2-алкинил-бута-1,3-диены с сохранением или почти полной инверсией конфигурации двойной связи, что является чрезвычайно важным аспектом в ходе планирования многостадийных синтезов сложных природных и биологически активных соединений.

- Проведены исследования по изучению роли полярности используемого растворителя в синтезе важных тризамещенных алкенов с применением кросс-сочетания по Сузуки на примере 2-бром-1,3-диенов с бороновыми кислотами. Показано, что в толуоле образуются непредельные соединения с сохранением конфигурации и диастереоселективностью до >99:1 dr, тогда как в ДМА/CH₃CN

реакция Сузуки проходит с образованием продуктов инверсии с диастереоселективностью до 98:2 dr.

- На основе проведенных экспериментальных исследований по детальному изучению влияния полярности растворителя в реакциях кросс-сочетания автором установлена зависимость между диэлектрической проницаемостью растворителей и диастереоселективностью, которая в основном определяется общей полярностью среды, а не природой функциональных групп конкретных растворителей.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что выполненная работа вносит значительный вклад в развитие синтетической органической химии, в особенности, новых препаративных методов получения практически важных непредельных 1,3-диеновых соединений, с различной природой заместителей, а также их применения в качестве основы для разработки эффективных биологически активных соединений и ранее труднодоступных блок-синтонов и мономеров.

Практическая значимость работы

В результате выполненного диссертантом исследования предложены новые оригинальные препаративные стратегии к направленному стереоселективному синтезу широкого спектра 1,3-диеновых соединений, в том числе содержащих различные функциональные группы, что, несомненно, будет способствовать внедрению разработанных подходов в практику органического синтеза. Особо следует подчеркнуть, что разработанные автором методики уже в рамках данного диссертационного исследования были успешно внедрены применительно к получению ключевого предшественника в синтезе агониста PPAR-рецепторов противодиабетического действия и антагониста аденозиновых рецепторов A1 – (2*E*)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе Игнатишиной М.Г., обоснованы экспериментальным материалом, корректно обсуждены с позиций современной органической химии и не вызывают сомнений. Структуры полученных соединений надежно доказаны с привлечением современных спектральных методов анализа (масс-, одномерная и двумерная ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопия).

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Игнатишиной М.Г., изложенная на 116 страницах машинописного текста, написана в классическом стиле и состоит из

введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 120 наименований. Работа содержит 3 таблицы, 58 рисунков, 15 схем.

Представленный в рамках диссертации литературный обзор четко и в полной мере позволяет составить представление о достигнутых к настоящему времени успехах в области изучения реакций каталитического сочетания по Соногашире, Сузуки-Мияуре, Стилле и Хеку, в частности, их приложению к стереоселективному синтезу практически важных непредельных соединений. Одновременно, особо хочется подчеркнуть хорошую проработанность обзора и рекомендовать авторам доработать его, включив собственные результаты, полученные в ходе выполнения данной диссертации, и опубликовать как отдельную самостоятельную работу.

Обсуждение результатов состоит из трех глав, посвященных описанию и трактовке собственных результатов, является логичным развитием на пути реализации заявленных целей и задач. Сделанные диссертантом выводы полностью отражают весь ход проделанной работы.

В целом, содержание диссертации полностью соответствует целям и представляется как завершенное научное исследование.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Основные положения диссертации обоснованы, автореферат по своей структуре в полной мере отражает содержание диссертации, по форме и объему отвечает требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Общая оценка диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы и автореферата нет. В качестве отдельных замечаний и предложений по работе можно отметить следующее:

1) Работа, несомненно, выиграла, если бы диссертант привела дополнительно несколько примеров синтеза практически важных природных соединений, а также блок-синтонов или ключевых мономеров в их полном синтезе, основанных на применении разработанных реакций, или примеры применения разработанных подходов в химии стероидов, тритерпеноидов, известных лекарственных препаратов для демонстрации возможностей разработанных методов.

- 2) Отсутствуют данные о масштабируемости разработанных синтетических методов и зависимости выходов синтезируемых соединений от загрузки исходных реагентов.
- 3) К сожалению, в экспериментальной части диссертации отсутствует информация о физическом состоянии синтезированных соединений и методике определения выходов целевых соединений.
- 4) В автореферате и тексте диссертации неверно приведена аббревиатура двумерного ЯМР эксперимента HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence).
- 5) В тексте диссертации и автореферата имеются опечатки, но их количество незначительное и не снижает ценность проведенного исследования.
- 6) В списке цитируемой литературы присутствуют отдельные дублирующие и оформленные не по правилам ссылки.

Указанные замечания не затрагивают сути проведенного исследования и, ни в коей мере, не умаляют достоинств проделанной работы, ценности полученных результатов и достоверности сделанных выводов.

Публикации, отражающие основное содержание диссертации

Основные результаты диссертации представлены в 11 статьях и опубликованы в рецензируемых журналах (Tetrahedron, Tetrahedron Letters, Журнал органической химии, Башкирский химический журнал), индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, в том числе, 8 статей за первым авторством диссертанта. Получен 1 патент на изобретение РФ. Все результаты, полученные в рамках этого исследования, докладывались и обсуждались на различных международных и всероссийских конференциях, симпозиумах и семинарах, в сообществах ведущих специалистов в области органической химии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты рекомендуется использовать в научно-исследовательских учреждениях и вузах Российской Федерации, при проведении исследований в полном синтезе природных соединений, мономеров и блок-синтонов для органического синтеза, а также в области разработки новых методов синтеза неопределенных соединений с заданной конфигурацией двойной связи: МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте химии КомиНЦ УрО РАН (Сыктывкар), ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (Казань).

Заключение

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности **1.4.3. Органическая химия**, а именно: **пункту 1** – Выделение и очистка новых соединений.; **пункту 2** – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; **пункту 3** – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; **пункту 10** – Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Диссертационная работа Игнатишиной Марии Геннадиевны представляет собой логически завершенную научно-квалификационную работу, в которой 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 по актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований полностью отвечает требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук. Автор работы, Игнатишина Мария Геннадиевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент
Дьяконов Владимир Анатольевич



30 мая 2023 года

доктор химических наук по специальностям 02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.15 – «Кинетика и катализ», доцент, профессор РАН, ведущий научный сотрудник, руководитель Группы 25 «Лаборатория металлоорганического синтеза и катализа» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН)

Почтовый адрес:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, ИОХ РАН

Тел.: +7 499 137-29-44

e-mail: DyakonovVA@gmail.com

Подпись В.А. Дьяконова заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

к.х.н.



И.К. Коршевец