

Исх. № 2104-81/2171, 2-8
от 21.03.2018г.

УТВЕРЖДАЮ

**Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
органической химии им.
Н.Д. Зелинского Российской
академии наук**

академик М.П. Егоров



ОТЗЫВ

ведущей организации - Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
на диссертационную работу Афанасьева Олега Ильича
"Реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода",
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Диссертационная работа Афанасьева О. И. посвящена исследованию разнообразных аспектов реакций восстановительного аминирования с участием угарного газа (монооксида углерода). Важность реакции восстановительного аминирования сложно переоценить: аминный фрагмент присутствует в большом количестве природных и биологически активных соединений, включая лекарственные средства. В этой связи диссертационная работа, направленная на усовершенствование (смягчение условий, увеличение выхода и селективности) восстановительного аминирования, несомненно, является актуальной.

Сразу стоит отметить разносторонность работы: в ней успешно сочетаются разработка новых катализаторов для известных превращений (разделы 6.1, 6.2), поиск новых превращений (раздел 6.3) и поиск новых реагентов (раздел 6.4).

В разделах 2, 3 и 5 (Введение, Цели и задачи исследования, Постановка задачи) автором рассматриваются предпосылки исследования - в первую очередь предыдущие исследования научной группы руководителя - Д. А. Чусова, и обсуждаются недостатки

уже имеющихся подходов к восстановительному аминированию с использованием угарного газа. Таким образом логично раскрывается замысел диссертационной работы.

Раздел 4 (Обзор литературы) посвящён использованию реакции восстановительного аминирования в синтезе лекарственных препаратов. Обзор весьма обстоятелен (100 страниц! Список цитируемой литературы - 312 наименований) и недвусмысленно подчёркивает важность изучаемой диссертантом реакции.

В разделе 6 обсуждаются собственные результаты автора. Первая часть 6.1. посвящена поиску родиевых комплексов, которые были бы более активны в восстановительном аминировании, чем ранее известный ацетат родия(II). Идея о структуре катализатора содержащего два лиганда: прочно связанный и лабильный, - воплотилась в наиболее активном комплексе **K1**, содержащем циклобутадиеновый и ксилольный лиганды. Масштабная оптимизация условий (загрузки, давление CO, температура, растворитель) позволила снизить давление до 3 атм (в ряде случаев - до 1 атм), а температуру - до 90 °С. Автором показано, что субстратная специфичность реакции достаточно широка, особенно в плане толерантности к различным функциональным группам, в том числе лабильным при стандартном каталитическом гидрировании.

Раздел 6.2 посвящён аминированию на комплексах иридия. Оптимизация условий и исследование субстратной специфичности была проведена с той же подробностью, что и в разделе 6.1.

Раздел 6.3. посвящён исследованию взаимодействия циклопропилкетонов (главным образом, метилциклопропил кетона) с аминами. Здесь скрупулёзное исследование позволило автору предложить условия для селективного образования как циклопропилсодержащих аминов, так и для образования пирролидинов. Кроме того, с целью лучшего понимания механизма процесса, отдельного изучения была удостоена возможность трансформации одного из продуктов (циклопропил-амин) в другой (пирролидин).

Наконец, в разделе 6.4. автором предпринята попытка снизить использование драгоценных металлов в восстановительном аминировании. Успешно показано, что пентакарбонил железа приводит к высоким выходам целевых аминов.

Экспериментальная часть приведена с достаточной степенью подробности, позволяющей воспроизвести результаты автора. Полученные продукты (в том числе и уже описанные в литературе) охарактеризованы необходимым набором физико-химических методов, в частности ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , масс-спектрометрией (в том числе высокого разрешения).

Таким образом, автором успешно решены поставленные в диссертационной работе задачи. Показано, что восстановительное аминирование в присутствии монооксида углерода может служить надёжным методом органической химии, в том числе и для целей

промышленного масштаба. Субстратная специфичность/селективность реакции превосходит таковую для многих известных используемых восстановителей. Показано, что круг металлов, пригодных в качестве промоторов реакции также весьма широк: к списку ранее известных промоторов (соединения родия, рутения) автор успешно добавил соединения иридия и железа, а также показал возможность широкой вариации активности известного металла (родий) за счёт выбора лигандного окружения. Всё вместе это позволяет подбирать наиболее активный катализатор под специфические задачи, связанные с восстановительным аминированием. Автором это успешно продемонстрировано на примере реакций циклопропил кетонов, селективно приводящим либо к циклопропил-содержащим аминам, либо к пирролидинам в зависимости от выбора катализатора.

Автореферат диссертации в достаточной степени отражает содержание работы.

Высокий уровень работы диссертанта подтверждается его списком публикаций по теме работы: результаты отражены в 6 статьях в журналах с весьма высокими импакт-факторами (IF = от 2.2 до 10.6)

Результаты работы Афанасьева О. И. могут быть полезны как органическим химикам широкого профиля из академических исследовательских организаций (напр., МГУ им. М. В. Ломоносова, СПбГУ, НИОХ СО РАН, ИК СО РАН, РХТУ, РУДН), так и химикам, работающим в промышленных компаниях. Данная диссертационная работы представляет интерес как для специалистов в области органического синтеза, так и для специалистов в области катализа.

По работе имеется несколько замечаний и вопросов:

Как следует из литературного обзора, очень часто в фармакологически-активных субстанциях встречается диметиламино-группа Me_2N- . Такой фрагмент может быть получен восстановительным аминированием либо из амина и формальдегида, либо из альдегида и диметиламина. Интересно, пытался ли автор провести исследуемое им аминирование с диметиламином в качестве амина или с формальдегидом в роли карбонильной компоненты.

В качестве замечания к литературному обзору можно высказать излишнюю перегруженность его текста численными данными (выходы, количество эквивалентов реагентов, загрузки реагентов, ЭРМ), в то время как критический авторский анализ и обобщения присутствуют в основном только в разделах 4.1 и 4.11.

Не всегда можно согласиться с автором с выбором некоторых синтезов для литературного обзора. Полагаем, что термин "восстановительное аминирование" в первую очередь следует относить к процессам, в которых стадии образования связи C-N и гидрирования происходят *in situ*. Процессы, в которых промежуточный имин (а также

енамин или оксим) выделяют и, тем более, модифицируют перед восстановлением, являются менее подходящими под заявленную тематику литературного обзора. Такие реакции представлены на схемах 57, 59, 100, 101, 107, 116, 119, 120, 121, 124, 129, 136. Схемы 52, 133, 134 начинаются с соединений, уже содержащих связь C–N.

В автореферате целесообразно было привести механистическую схему реакции для образования циклопропил-аминов и пирролидинов, которая, среди прочего, отражала бы зависимость направления реакции от выбора катализатора и других условий реакции.

Общие схема реакции и структуры продуктов, представленные на рисунке 8 (печатная версия автореферата) в ряде случаев (продукты **18**, **19**, **22**, **27**) не позволяют однозначно понять, какие именно исходные соединения использовались для получения продукта. Например, продукт **19** может быть получен из *n*-метилбензальдегида, бензальдегида или же из дихлорциклопропан-карбальдегида; продукт **22** - из 4-фенил-2-бутанона или же из α -нафтилметилкетона. В основной части работы для дискриминации карбонильной и аминной компонент использован цвет, точные данные можно найти только в экспериментальной части.

Схожая неточность допущена на рисунке 11 (автореферат) и рис. 75 (текст работы). В частности, продукты **39,46,48** могут быть получены либо из 1-ацетил-2-фенилциклопропана, либо из 1-бензоил-2-метилциклопропана. На этих схемах проблему можно было бы устранить, указав $R^3 = Me$, так как другие радикалы R^3 авторы не проверяли.

Полагаем, что автор злоупотребляет транслитерацией имён собственных. Названия на русском иногда выглядят излишне непривычно, и, можно полагать (хотя и не являясь экспертом), не всегда соответствуют лингвистическим правилам. Например, "Эджзаджибаши Ильяч Санайи ве Тиджарет" (стр. 19), "Гхаффарзадэх" (видимо, более правильно "Гаффарзаде", стр. 50), "Гонзалец" ("Гонсалес", стр. 57), "Йозуф" ("Юсуф", стр. 64). Название "SmithKline" на стр. 56 переведено как "Смит-Клайн", а на стр. 74 - "СмитКляйн".

Изображение комплекса родия под заголовком "каталитический активный комплекс родия" (Рисунок 60) в виде символа Rh и двух овалов представляется более подходящим для презентации, нежели для текста работы.

На стр. 120 авторы указывают, что был достигнут 91% выход продукта аминирования при [желаемом] давлении CO в 1 атмосферу. Тем не менее субстратная специфичность исследовалась (рис. 65, стр. 122) при 3 атм. Вызвано ли это только желанием экономии катализатора **K1**?

Можно, полагать, что при сравнении предлагаемой методики и цианоборгидрида натрия (рис. 66, а также стр. 158-161) последний изначально был поставлен в невыгодное положение аутсайдера: в то время как методика с угарным газом оптимизировалась

автором досконально, реакция с NaBH_3CN - нет. Поэтому можно ожидать, что в оптимизированных для NaBH_3CN условиях выход и селективность будут выше.

Оптимизационные схемы и таблицы к ним можно было бы приводить более компактно. Например, в отличие от схемы 141 (стр. 137), содержащей реакцию и таблицу рядом друг с другом, схема для восстановительного аминирования на комплексах иридия приведена на стр. 117, структуры катализаторов - на стр. 126, результаты при варьировании катализаторов и растворителей - на стр. 127, а вариация давления и температуры - на стр. 128. Такой разброс несколько затрудняет восприятие материала.

Не совсем корректным выглядит наличие пиррола (продукт **26**, рис 72, стр. 129) в списке продуктов восстановительного аминирования - для его образования не требуется восстановления.

Авторы почти не комментируют данные таблицы на схеме 142 (стр. 137) о влиянии кислотно-основных добавок на выход пирролидина **55** и циклопропиламина **56**. Надо ли полагать, что наибольший суммарный выход 99% был достигнут для гидрокарбоната калия KHCO_3 благодаря удачной основности среды (смесь H_2SO_4 и K_2CO_3) или сульфат калия тоже важен?

К сожалению, в экспериментальной части авторы не приводят данных упоминаемых квантово-химических расчётов реакции образования пирролидинов (см. схему 146). Каковы энергетические параметры стадий? Исследовались ли альтернативные пути реакции (например, через первичное образование циклопропилимина и его перегруппировку в пирролин)? Также интересно, почему для катализа на комплексах родия (схема 3, стр. 10) авторы приводят интермедиаты со связями $\text{Rh}-\text{C}$, в тот время как для рутения (схема 146) схожие промежуточные соединения в схожем процессе аминирования не обсуждаются - перенос гидрида происходит между катионом и анионом в интермедиате ("соли") **V**.

Данные масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) для ряда соединений лежат за пределами общепринятой погрешности $5 \cdot 10^{-6}$ (5 м.д.): исходные соединения со стр. 151, 152, продукты **6**, **11**, **13**, **14**, **35**, **44**, **45**. Для соединений **19**, **22**, **48**, **49**, **50**, **51**, **56**, **58**, **59**, данные HRMS или элементного анализа не приведены. При этом только для продукта **56** упоминается о нестабильности вещества.

Действительно ли авторы наблюдали однозарядный ион $[\text{M}+\text{H}]^+$ для соединения **41**, полученном в виде дигидрохлорида, или это опечатка?

Объём экспериментальной части можно было значительно сократить, если приводить общие методики экспериментов, а после приводить только детали при описании конкретных продуктов. Автор пытается так сделать в разделе 7.4. (общая методика) и тем не менее в разделе 7.5. каждый раз заново подробно описывает процедуру продувки автоклава, его нагрева и охлаждения.

Автор, надо полагать, руководствуется правилами журналов Американского химического общества (где опубликована весомая часть его диссертации) и не приводит соотнесение сигналов ЯМР со структурными фрагментами. Тем не менее, последнее могло бы значительно облегчить восприятие экспериментальной части, в том числе для соединений **39**, для которых были сняты двумерные ЯМР спектры.

Разумеется, такая большая по объёму работа не лишена опечаток и неудачных выражений, как то: "очень мало реакционноспособных" (автореферат, стр. 3), "находтся" (автореферат, стр. 9), "диоксалановое" (автореферат, стр. 12; текст диссертации, стр. 128), "оказалось, что кетоны ... оказались" (автореферат, стр. 12), "синтез...бо Бакстеру" (текст диссертации, стр. 16), "в статье Велх (В)" (стр. 19), "хирального основан амина основана хиральном" (стр. 26), "мукохлоровой", вместо "мукохлорной" (стр. 35), "палладиия" (стр. 38), "катионно-обменной", вместо "катион-обменной" (стр. 39), "сооль" (стр. 47), "пропионовым альдегидом", вместо "бутиральдегидом" (стр. 53), "амальгаммы" (стр. 58), "при проведении кетона" (стр. 59), "crytallysation" (стр. 66 и 67), "ДИПЕА", вместо "ДИПЭА" (стр. 76), тамсолузина (стр. 89), "amonium" (стр. 94), "паллидиевом" (стр. 102), отсоединялли (стр. 105), "BuOtOC-" (стр. 106), "его [водород] удобно регенерировать" (следует ли читать как "генерировать"?, стр. 109), "атом-экномичен" (стр. 110), "*n*-толилбензальдегидом", вместо "*n*-метилбензальдегидом" (стр. 117), "субстрата **9**", вместо "продукта **9**" (стр. 121), "влияние температур" (стр. 133), "часть продуктов было выделено" (стр. 138), "были отмечены наблюдали" (стр. 139), "малооактивные кетоны" (стр. 148), "386 МГц", вместо "376 МГц" (стр. 149), "над кетилон", вместо "над бензофенон кетилон" (стр. 149), "Machery", вместо "Macherey" (стр.150), "ианоборгидриде" (стр. 157, 159, 160, 161), "4-меткси" (стр. 163), "вв виде" (стр. 165), "300,1282", вместо "350,1282" (стр. 173), "завтвердевшего" (стр. 192), "железа пентакарбонил", вместо "пентакарбонил железа" (раздел 7.7), "петна" (стр. 202). В ряде случаев автор применяет английский текст, особенно на схемах реакций: например: then (дважды на стр. 34, стр. 35, 38, 40 и. т.д.), bar (стр. 47), or (стр. 55, 59), crystallysation (стр. 66, 67), chromatography (стр. 67), , ppm (стр. 150), cyclohexylmethyl (стр. 158), dt (стр. 175, 176), and (стр. 181). На схемах 8 и 9 (стр. 16, 17) атомы азота вместо этиленового мостика на всех структурах ошибочно соединены пропиленовым. Схема 19 содержит энантиоселективное нуклеофильное присоединение диметилцинка к фосфинимину, а не энантиоселективное восстановительное аминирование, как утверждают авторы. На структуре **3.1.c** (Схема 80) в лизиновом фрагменте недостаёт одного метилового звена. Название "*Plasmodium vivax*" (стр. 81) следовало написать курсивом. У ссылок 347, 349 не приведены номера страниц.

Высказанные вопросы и замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертационной работы. Она полностью отвечает самым высоким

предъявляемым стандартам, выполнена на отличном теоретическом и экспериментальном уровне. Таким образом, диссертационная работа "Реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода" представляет собой завершённую научно-квалификационную работу и соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата химических наук. Автор работы, Афанасьев Олег Ильич, несомненно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Отзыв составлен старшим научным сотрудником Лаборатории функциональных органических соединений № 8 Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, кандидатом химических наук А. А. Таболиным, заслушан и обсуждён на лабораторном коллоквиуме №79 6 марта 2018 года (председатель – с. н. с. к.х.н. Сухоруков А.Ю.).

с.н.с. лаб. 8 ИОХ РАН

к.х.н.

(02.00.03 - органическая химия)

Таболин А. А.

Председатель лаб. коллоквиума

с.н.с. лаб. 8 ИОХ РАН

к.х.н.

(02.00.03 - органическая химия)

Сухоруков А. Ю.

Секретарь лаб. коллоквиума,

с.н.с. лаб. 8 ИОХ РАН

к.х.н.

(02.00.03 - органическая химия)

Левин В. В.

119991, Москва, Ленинский пр., д.47, ИОХ РАН

тел. 4991371379; e-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Подписи Таболина А. А., Сухорукова А. Ю. и
Левина В. В. заверяю.

Заместитель директора ИОХ РАН, д.х.н., проф.



Злотин С. Г.