

О Т З Ы В

официального оппонента, члена-корреспондента РАН, доктора химических наук,
профессора РАН, заведующего лабораторией исследования гомолитических реакций
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Терентьева Александра Олеговича

на диссертационную работу **Чусова Дениса Александровича**

**«СЕЛЕКТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ
ВОДОРОД-СОДЕРЖАЩИХ НУКЛЕОФИЛОВ К КАРБОНИЛЬНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ
НА ОСНОВЕ МОНООКСИДА УГЛЕРОДА»**,

представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности
02.00.03 органическая химия

Диссертация Чусова Дениса Александровича посвящена разработке новой концепции в органической химии – восстановительного присоединения водород-содержащих нуклеофилов к карбонильным соединениям без внешнего источника водорода. Эта концепция безусловно важна для синтетической органической химии, так как позволяет заметно повысить эффективность многих реакций. Следует отметить, что успешное решение этой задачи способствует существенному продвижению в реализации стратегии природопользования и устойчивого развития.

Данная диссертация представляет собой систематический и полный цикл исследований, в котором была разработана серия новых реакций. В основе диссертации лежит идея о том, что водород-содержащие нуклеофилы могут реагировать с карбонильными соединениями в присутствии монооксида углерода как деоксигенирующего агента с образованием одинарных связей как углерод-углерод, так и углерод-гетероатом. Ключевым преимуществом указанного подхода является его селективность, которая связана в первую очередь с тем, что монооксид углерода, не содержит атомов водорода, которые могут проводить побочные реакции гидрирования. Как следствие, СО, в отличие от того же водорода, очень популярного восстановителя в органических реакциях, не будет затрагивать различные функциональные группы, не устойчивые в восстановительных условиях. Кроме того, стоит отметить, что монооксид углерода является крупнотоннажным побочным продуктом в производстве стали, то есть его себестоимость минимальна.

Диссертация содержит все необходимые разделы. Во введении автор описывает место, занимаемое его работой, в общем русле развития химии в целом и органической химии в

частности. В главе под названием «Литературный обзор» тезисно описано современное состояние исследований в данной области. Полноценный литературный обзор в диссертации отсутствует, однако в 2018 и 2019 годах автором были опубликованы два обзора по данной тематике, так что сокращение данной части в самой диссертации является разумным.

Далее идет основной раздел «Обсуждение результатов», который можно разделить на несколько смысловых частей. Примерно половина данного раздела посвящена исследованиям реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Автор провел полное и всестороннее изучение данного процесса. В частности, в рамках данной диссертационной работы было проведено исследование типов каталитических систем, активных в данной реакции. В общей сложности было предложено семь принципиально разных катализаторов данного процесса: гомогенные ацетат родия, хлорид рутения, циклопентадиенил иридий дийодид, комплексы родия с антраценом, инденом и циклобутадиеном, а также гетерогенный родий на углеродной матрице. Были выяснены преимущества и недостатки каждого катализатора. К примеру, хлорид рутения является самым дешевым катализатором, но его недостатком является побочный процесс для алифатических аминов – образование формамидов по реакции амина с монооксидом углерода. При этом данный катализатор крайне эффективен при использовании ароматических аминов. Ацетат родия является наиболее универсальным катализатором, работающим на всех классах органических соединений, однако для его использования необходимо высокое давление. Антраценовый и циклобутадиеновый комплексы родия позволяют существенно снизить температуру и давление, необходимые для протекания реакции, однако они не являются коммерчески доступными. Родий на углеродной матрице является гетерогенным катализатором, что привлекательно для промышленности, однако его активность ниже, чем активность гомогенных катализаторов.

Автором был исследован механизм реакции восстановительного аминирования. При этом был применен широкий комплекс физико-химических методов, в том числе ЯМР-мониторинг реакции под давлением, количественная газовая хроматография, эксперименты с изотопными метками и т.д.

Помимо индивидуальной реакции восстановительного аминирования был изучен тандемный процесс восстановительного аминирования циклопропилкетонем с раскрытием циклопропанового кольца и образованием пирролидинов. Проведено всестороннее изучение процесса, найдены способы проведения реакции как с получением пирролидинов, так и с сохранением циклопропильного заместителя.

После всестороннего изучения реакции восстановительного аминирования концепция восстановительного присоединения была распространена на другие типы нуклеофилов. Было показано, что данный процесс успешно может быть проведен при использовании амидов, карбоновых кислот и СН-кислот в качестве водород-содержащих нуклеофилов, то есть была подтверждена универсальность данной концепции и большие перспективы по ее применению в органической химии.

Раздел, посвященный каждому нуклеофилу, завершается описанием возможности использования данной реакции. В частности, с использованием разработанных реакций был проведен синтез ряда лекарственных субстанций. Показаны преимущества данного подхода.

Отдельно стоит отметить, что автор обсуждает не только преимущества выдвинутой им концепции, но и недостатки. В результате обсуждения недостатков, предлагает пути их решения. Так, например, ограничением подхода является необходимость использования автоклавов, которые есть далеко не в каждой лаборатории. Автором было разработано два варианта решения этой проблемы. Первый – создание активных катализаторов, которые позволяют проводить реакции при низких давлениях в стеклянной посуде. Второй – использование широкодоступного лабораторного аналога монооксида углерода – пентакарбонила железа.

После обсуждения результатов и выводов идет подробная экспериментальная часть, в которой детально описаны методики экспериментов, физико-химическая характеристика соединений и другие важные подробности, описанные в соответствии со всеми применимыми современными стандартами.

Результаты работы Чусова Д.А. могут быть полезны как химикам широкого профиля из академических исследовательских организаций, так и химикам, работающим в промышленных компаниях. Данная диссертационная работа представляет интерес как для специалистов в области органического синтеза, так и катализа.

К работе имеются следующие замечания:

- 1) Хотя все поставленные в работе синтетические задачи были успешно решены, выбор отдельных направлений работы не всегда выглядит достаточно обоснованным. Например, автору следовало выбрать в качестве модельной реакции реагенты, приводящие к синтезу фармацевтически значимых препаратов.

- 2) При подборе оптимального растворителя автор не указывает степень чистоты взятых растворителей. Это может оказывать критическое влияние на результат реакции.
- 3) Так как работа является методологической, важным вопросом является воспроизводимость получаемых результатов. При оптимизации всех реакций, описанных в данной диссертации, влияние различных параметров оценивали на основе выхода по ЯМР. Выводы были сделаны на основе одной реакции, или путем усреднения выходов нескольких одинаковых реакций? Насколько на проведение процесса может повлиять изменение материала автоклава, смена производителя монооксида углерода и другие аналогичные параметры, которые неизбежно изменятся при переносе разработанных автором методик из одной лаборатории в другую.
- 4) В разделе, посвященном восстановительному алкилированию СН-кислот, единственной подробно изученной СН-кислотой являются эфиры цианоксусной кислоты. Было бы интересно, как протекает восстановительное алкилирование других аналогичных СН-кислот, к примеру, малонитрила или ацетилаcetона.
- 5) В работе присутствуют опечатки и в некоторых случаях отсутствует единство обозначений. Так, например, для комплексов **160** и **161** на рисунке 61 необходимо отметить связи элементов, которые являются мостиковыми.
- 6) Спектры на рисунке 75 следовало привести в едином масштабе один под другим.
- 7) В заголовке рисунка 85 некорректное выражение «в зависимости от подготовки растворителя». Лучше было написать «в зависимости от количества воды в растворителе».
- 8) На рисунке 99 стоило указать оба варианта оптимальных условий.
- 9) На рисунке 14 (страница 14), вероятно, в результате опечатки, рядом с карбонильным соединением указан заряд, который представляется лишним.

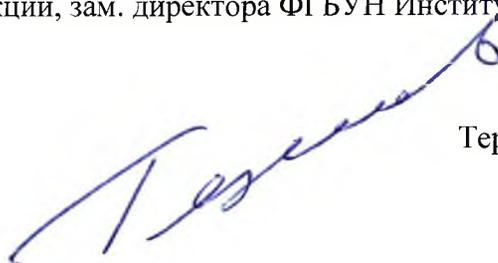
Данные вопросы и замечания не затрагивают основной сути обсуждаемой работы и не снижают её отличной оценки. Недостатки и замечания принципиального характера к данной диссертационной работе отсутствуют. Текст диссертации написан чётко и хорошо структурирован. Встречаются лишь некоторые некорректные формулировки и опечатки, указанные выше, которые не искажают смысл и не мешают пониманию материала. Автореферат хорошо соответствует изложенному в диссертации материалу.

Диссертация Д.А. Чусова соответствует всем критериям, отражённым в пунктах 9-14 в «Положении о порядке присуждения учёных степеней», утверждённом постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 в редакции Постановления Правительства РФ №335 21.04.2016, а ее автор, Чусов Денис Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Официальный оппонент:

Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, зав. лабораторией исследования гомолитических реакций, зам. директора ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН



Терентьев А.О.

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация 02.00.03 - «органическая химия».

Адрес официального места работы: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон (499) 137-29-44; e-mail: terentev@ioc.ac.ru

Подпись Терентьева А.О. удостоверяю

К.х.н. ученый секретарь ученого совета

Института органической химии им. Н.Д. Зелинского



Коршевец И.К.