

Отзыв

Официального оппонента на диссертационную работу **Фаткулина Артемия Ренатовича** «РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ ДЛЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности: 1.4.3 – Органическая химия

Амины представляют собой крайне востребованный класс органических соединений. Они входят в состав многих лекарственных препаратов, биодобавок, красителей и др. К настоящему времени разработано множество подходов к получению аминов различного строения, и они постоянно совершенствуются. Современные требования химии устойчивого развития ставят перед химиками новые все более сложные задачи, связанные с атом-экономичностью синтетических процессов, низкой токсичностью, дешевизной и эффективностью используемых реагентов, их применимостью к синтезу аналогов сложных природных структур и т.п. В этой связи актуальность диссертационной работы Фаткулина А.Р. не вызывает сомнений. Разработанные им новые подходы к получению аминов (в том числе и стерически затрудненных) полностью соответствует вышеперечисленным тенденциям и, несомненно, они займут достойное место в арсенале химиков-синтетиков. Полученные результаты являются новым важным «кирпичиком» в создании эффективной и крайне востребованной синтетической методологии, которая имеет шанс выйти и на промышленный уровень.

Структура диссертационной работы является традиционной и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Обсуждение результатов, полученных диссертантом, предваряет хорошо структурированный и грамотно написанный обзор литературы. Это не просто перечисление ранее полученных данных по близкой тематике, а критический анализ, приводящий к фундаментальным выводам, которые во многом определили постановку задачи и стратегию, которая была выбрана диссертантом для его собственных исследований.

Обсуждение результатов состоит из трех разделов, логически взаимосвязанных, каждый из которых решает вполне конкретную важную задачу. Первый раздел посвящен поиску способа активации рутениевого катализатора в реакции восстановительного аминирования карбонильных соединений различного строения без использования внешнего источника водорода. Убедительно показано, что небольшие добавки иодистого калия позволяют увеличить каталитическую активность рутениевого комплекса примерно в 10-15 раз, что позволяет получать даже вторичные и третичные амины при использовании загрузки катализатора на уровне миллионных долей. Реакция применима к широкому спектру

аминов и карбонильных соединений, успешно работает как для альдегидов, так и для кетонов, как для алифатических, так и для ароматических аминов.

Однако разработанный протокол, при всех его достоинствах, имеет ограничения: он неприменим для высоко нуклеофильных алифатических аминов, если в качестве карбонильной компоненты использовать малоактивные пространственно нагруженные кетоны (например, камфару и родственные ей соединения). В этом случае процесс формилирования аминогруппы СО оказывается доминирующим. Проблема была решена во второй части работы, путем использования синтетического эквивалента СО – пентакарбонила железа. Разработанный протокол позволяет проводить восстановительное аминирование с алифатическими первичными и циклическими вторичными аминами, что убедительно показано на примере камфориламинов. В реакцию даже удалось ввести субстрат, чрезвычайно затрудненный стерически – фенхон, хотя и с невысоким выходом. Это свидетельство достаточной универсальности предлагаемого подхода, который, несомненно, найдет широкое применение в синтетической практике.

Следующий логический шаг – попытка включить в перечень легко доступных субстратов соединения с диметиламиногруппой. Этот фрагмент входит в состав многих лекарственных препаратов, биодобавок, и т.п., однако применение стандартных протоколов восстановительного аминирования в данном случае затруднено ввиду необходимости использовать газообразный диметиламин. В работе предложен альтернативный метод: восстановительное аминирование карбонильных соединений ДМФА и другими амидами с использованием $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве восстановителя, без применения сильных кислот или соединений переходных металлов, как это требовалось в ранее предложенных протоколах. Таким образом, был существенно усовершенствован подход, ранее предложенный в той же лаборатории.

Необходимо отметить, что все разработанные процессы легко масштабируются до граммовых количеств, что дополнительно увеличивает их синтетическую ценность.

Таким образом, в результате выполнения диссертационного исследования разработана система взаимодополняющих подходов к синтезу аминов различного строения путем восстановительного аминирования карбонильных соединений в отсутствие внешнего источника водорода. Важно подчеркнуть, что предложенная каталитическая система $[(\text{p-cymene})\text{RuCl}_2]_2 + \text{KI}$ превосходит все известные на сегодняшний день катализаторы восстановительного аминирования без внешнего источника водорода по значению достигаемых ТОН. Более того, убедительно показано, что разработанные в первой и второй главах «Обсуждения результатов» протоколы с использованием двух каталитических систем ($\text{CO}/[\text{Ru}] + \text{KI}$ и $\text{Fe}(\text{CO})_5$) являются взаимодополняющими: первый позволяет

получать ароматические, второй – алифатические камфориламины. Это свидетельство систематичности и общности разработанных подходов.

Работа производит очень хорошее впечатление. Ее высокий экспериментальный и теоретический уровень сомнений не вызывает. Работа представляет интерес как с точки зрения развития фундаментальных представлений, так и в практическом отношении. Научная новизна представленной работы включает не только оригинальные синтетические находки, но и развивает теоретические представления о возможных механизмах каталитического восстановительного аминирования. Введение добавок иодид-иона позволило почти на два порядка снизить загрузки дорогостоящего рутениевого катализатора, что открывает возможность применения разработанной каталитической системы в промышленности.

Текст диссертации и реферата хорошо написан, количество опечаток минимально. Полученные результаты опубликованы в виде трех статей в рецензируемых международных журналах, рекомендованных ВАК, и в ряде тезисов докладов, т.е. работа прошла апробацию на научных конференциях. Автореферат полностью отвечает содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако следует отметить ряд недочетов.

1. Было бы полезно подкрепить предлагаемые механизмы квантово-химическими расчетами. Например, можно было бы показать, что в иодидном комплексе рутения барьер переноса гидрида снижается. Интересно было бы также подробнее прояснить, как происходит деоксигенирование полуаминаля в амин: образуется ли промежуточный гидридный комплекс и иминиевая соль? (на Схеме 10 в автореферате и Схеме 85 в диссертации это прописано очень лаконично).
2. Восстановительное аминирование с участием ДМФА: очень практичная и хорошая реакция, было бы интересно глубже понять ее механизм. Предлагаемая автором схема вызывает вопросы. По-видимому, «узкое место» - образование иминиевой соли из ДМФА, именно это требует активации. Роль гипофосфина явно заключается не только в том, что он источник гидрида для восстановления иминиевой соли, или в активации переноса гидрида от формиата (как предлагает автор). Кроме того, не наблюдались ли реакции гипофосфита с альдегидом (по аналогии с гидросульфитом)? Такие реакции известны.
3. Замечания по экспериментальной части:
 - Не указаны индексы числа связей у КССВ в ЯМР ^1H
 - Во многих местах указана странная мультиплетность: «м как д» (стр 133, 134, 136), «м как т» (стр.136), «м как с» (стр.139). Чему соответствует константа спин-

спинового взаимодействия, определенная, например, для «м как т» или «м как д» (стр.136, 139)?

- Для одного из полученных аминов (II, стр.142) приведены только данные ЯМР, нет ни данных HRMS, ни ссылки на литературный источник.

Сделанные замечания не снижают положительного впечатления от работы в целом и не затрагивают ее существо.

Таким образом, диссертация Фаткулина А.Р. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи, и которая по актуальности выбранного направления исследований, степени обоснованности научных положений и достоверности сделанных выводов, новизне, теоретической и практической значимости, соответствует требованиям пунктов 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Фаткулин Артемий Ренатович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор Магдесиева Татьяна Владимировна,

специальность 02.00.03 (1.4.3) – органическая химия

профессор кафедры органической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские Горы, 1/3; Телефон: (495)939-30-65

Электронная почта: tvm@org.chem.msu.ru

Наименование организации: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет

03.11.2023

Отзыв Магдесиевой Т.В. заверяю:

Декан химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Д.х.н., проф., С.С.Карлов

