

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОХ РАН)**

Ленинский пр., д.47, Москва, 119991

Тел. (499) 137-29-44

Телефакс (499) 135-53-28

E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru

<http://zioc.ru>

ОКПО 02699435, ОГРН 1027700304323,

ИНН/КПП 7736029435/773601001

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института

органической химии им. Н.Д.
Зелинского Российской академии
наук

Академик, доктор химических
наук



Егоров М.П.

25.10.2023 № 12104 -565.1/2171-01 « 25 » октября 2023 г.

На № _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Важной задачей современной органической химии является разработка методов синтеза соединений, которые потенциально могут быть реализованы в промышленных условиях, например, с целью получения фармацевтических препаратов. С этой точки зрения, важно рассматривать экономический аспект таких производственных процессов в широком смысле, то есть как с точки зрения стоимости производства, так и его экстернальных эффектов. Для минимизации последних могут использоваться концепции зеленой химии, подразумевающие реализацию новых или оптимизацию существующих технологий синтеза с использованием как можно меньших количеств используемых реагентов и растворителей, а также повышение атомной экономичности процессов. Для решения этих задач актуален поиск новых каталитических систем, характеризующихся высокой селективностью, а

также проявляющих наибольшие значения TON по отношению к широкому кругу субстратов. Другая, более специфическая, но тоже важная задача – поиск способов проведения синтетически значимых превращений с субстратами, плохо поддающимися модификации классическими способами.

Перечисленные факторы определяют **актуальность** диссертационной работы Фаткулина Артемия Ренатовича, в которой разработан эффективный способ активации каталитической системы, используемой для восстановительного аминирования карбонильных соединений без внешнего источника водорода. Затем диссертантом предложен способ восстановительного аминирования камфоры – чрезвычайно затрудненного стерически кетона, практически не реагирующего в классических условиях этой реакции. Предложен удобный лабораторный способ получения диметиламинов с использованием нетоксичного гипофосфита натрия.

Структура диссертационной работы является общепринятой и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, содержащего 181 ссылку.

В **литературном обзоре** приведены систематизация и критический анализ накопленного массива литературных данных по исследованию каталитических систем со связью рутений – иод и сравнение таких систем с их хлоридными аналогами. Такой анализ позволил продемонстрировать, что для многих реакций, протекающих по диссоциативному механизму, замена хлора в координационной сфере рутения на иод приводит к повышению каталитической активности за счет более быстрой диссоциации иодидного комплекса. С другой стороны, для многих других реакций влияние других факторов, таких как пространственная структура, окислительно-восстановительная стабильность комплекса, выходит на первый план, усложняя наблюдаемую зависимость эффективности катализатора от природы галогена.

Вклад диссертанта в исследование реакций восстановительного аминирования, определяющий **научную новизну** и **практическую значимость** работы, заключается в демонстрации более высокой

эффективности разработанной каталитической системы для восстановительного аминирования карбонильных соединений без внешнего источника водорода по сравнению с уже известными катализаторами данной реакции как с точки зрения требуемых загрузок катализаторов, так и с точки зрения стоимости необходимых для реакции реагентов.

Дальнейшее изучение реакций восстановительного аминирования без внешнего источника водорода показало, что карбонил железа как стехиометрический восстановитель позволяет эффективно получать в одну стадию из камфоры и алифатических аминов камфориламины, которые трудно синтезировать классическими методами. Соединения с камфориламиновыми фрагментами представляют практический интерес, так как считается, что они имеют потенциал для применения в медицинской химии.

Показано, что использование в качестве восстановительного агента гипофосфита натрия в сочетании с ДМФА позволяет удобным способом получать соединения с диметиламиногруппой, избегая необходимости работы с газообразным диметиламином либо его растворами.

Экспериментальная часть содержит подробное описание проведенного исследования и аналитические характеристики синтезированных соединений. В *выводах* четко сформулированы полученные результаты. *Автореферат* полностью отражает содержание диссертации.

Автор использует наглядное цветокодирование для синтетических схем, показывающих источники фрагментов каждой из синтезированных молекул.

При прочтении диссертации не обнаружено принципиальных возражений, затрагивающих научную составляющую настоящей работы. Тем не менее, хотелось бы задать ряд уточняющих вопросов и сформулировать замечания.

•Несмотря на упомянутые достоинства литературного обзора, в контексте работы было бы желательно подробнее остановиться на примерах,

когда эффективность каталитической системы повышается в результате добавления галогенид-ионов.

•В литературном обзоре следует отметить местами не вполне удачный формат совмещения схем и таблиц на рисунках, выбранный вместо разнесения рисунков и таблиц.

•По тексту литературного обзора автор в большинстве случаев не приводит шифры веществ о которых идет речь, что затрудняет восприятие связки текст-вещество.

•В схемах и таблицах надписи приведены на английском языке. Их необходимо приводить на русском языке. Не во всех схемах приведен выход целевых продуктов.

•В разделе 5.1 показано, что, в то время как во многих случаях добавление KI к реакционной системе сильно повышает активность катализатора, для некоторых субстратов наблюдаемые при этом выходы оказываются ниже, чем при проведении реакции на заранее приготовленном иодидном комплексе. Было бы полезно добавить вероятные объяснения данному явлению.

•Предлагаемые автором механизмы восстановительного аминирования камфоры на карбониле железа (раздел 5.2) хоть и не противоречат приведенным в работе экспериментальным наблюдениям, требуют дальнейшего подтверждения, например, с помощью квантовохимических расчетов.

•В разделе 5.3 в ходе оптимизации процесса с использованием гипофосфита натрия автор приводит данные (Таблица 14, стр.114), согласно которым найдена оптимальная загрузка гипофосфита в 0.26 экв. На следующей странице, однако дальнейшая оптимизация выполняется на 0.29 экв. (Таблица 15, стр. 115), и изучение субстартной специфичности реакции также проводится при загрузках гипофосфита 0.29 экв (Схема 91, стр. 122).

•В экспериментальной части местами присутствуют неточности оформления. Так, на стр. 162 допущен неуместный пробел в названии соединения по ИЮПАК, стр. 168 в описании масс-спектра высокого разрешения в тексте написано "Calculated" и "Found" (в то время как во всех

прочих местах «Рассчитано» и «Найдено», соответственно). Стоит, однако, заметить, что в целом эксперимент описан тщательно и подробно.

•В работе найдено незначительное количество стилистически неудачных выражений, нарушенных согласований, например: «адекватного отбора активности», «более или менее традиционными восстановителями», «какой-то конкретный протокол» (стр. 7), «разбирают природу это влияния» (стр. 13), «при несколько более» (стр. 16) «хлоридный катализатор», «иодидный катализатор» (стр. 53), «Таким образом, можно подвести итог, что» (стр. 47), «масштабирования реакций метатезиса сталкивается с проблемой» (стр. 59).

•В тексте часто встречаются общие фразы, не подкрепленными уточненными примерами в тексте. Эти примеры вероятно есть в источниках литературы, но каждый раз при прочтении литобзора обращаться к статьям крайне неудобно: «Иодидные комплексы рутения с тиофенилфосфиновыми лигандами были получены и протестированы Бенинкори с соавторами». Протестированы по отношению к какому классу веществ, субстрату? (стр. 19), «Различные» - это какие? (стр. 19), «в случае циклического субстрата» - это какого? (стр.20), «В литературе описан также протокол гидрирования кислот до спиртов.» (стр. 20), «Хлоридный и иодидный комплексы показали примерно одинаковую, невысокую активность» - в каком процессе, в какой реакции? (стр. 20), «Восстановление в водной среде кетоэфиров» - здесь следовало бы ввести уточнение какие кетоэфиров (стр. 23).

•На стр. 8 следовало бы добавить схему для представления реакций о которых идет речь.

•На стр. 19 название схемы 6 непонятно. Комплексов с тиофенилфосфиновыми лигандами чего?

•На стр. 27 на схеме 15 пропущен выход для 5h. При первом прочтении не сразу понятно, что 3h и 5h – это 3ч и 5ч.

•На стр. 30 вместо «формиатом» должно быть «формиатом натрия».

•На стр. 30 «изменения селективности...» селективности чего?

•На стр. 31 схема 19. Тот же комментарий, селективности чего?

•На стр. 37 вместо «в (Z)-алкены» вероятно должно быть «(Z)-алкены».

- На стр. 47 «другим факторам» - это каким? Требуется уточнение.
- На стр. 57 «ка иализаторы» Пропущен пробел.
- На стр. 75 схема 75 вставлена в предложение.
- На стр. 85 «Скрининг по загрузке иодида (Таблица 6)». В таблице 6 указан только иодид калия. Поэтому здесь следовало бы писать «скрининг по загрузке иодида калия».
- На стр. 85 «увеличение загрузки йода». Автор в таблице 3 использует не только молекулярный йод, но и йодиды.
- На стр. 85 в таблице следует писать «источник иодида» не корректно. В столбце приведенный йодиды и молекулярный йод. Вероятно, следовало бы написать «Источник иодид-аниона».
- На стр. 86 «Влияние растворителей». Влияние на какой параметр?
- На стр. 86 автор использует загрузку 0.97 ммоль. Почему же не 1 ммоль?
- На стр. 86 для синтеза амина из п-анизидина и п-анизальдегида автор не приводит объяснение/предположение почему реакция лучше протекает в ТГФ? Не образует ли ТГФ при взаимодействии с рутением комплекс?
- На стр. 87 «Влияние загрузки иодида» Иодида чего?
- На стр. 88 в таблице 7 используется только иодида калия. Поэтому следует писать «выход при использовании KI», а не «выход с иодидом».
- На стр. 89 соединение Ii было синтезировано без хроматографического выделения. Не понятно, то ли реакция проходит чисто, то ли автор в принципе не выделял вещество.
- На стр. 89 на схеме 77 следовало бы добавить выход на выделенный продукт. Постоянно переключаться между схемой и экспериментальной частью неудобно.
- Автор не комментирует возможно ли применить разработанную систему на схеме 77 для азотсодержащих гетероциклов, имеющих в своем составе аминогруппу, например 3-амино-1,2,4-триазол, 4-амино-1,2,4-триазол.
- По тесту местами не понятно о каком иодиде идет речь, то ли о иодиде калия, то ли о рутениевом комплексе, содержащем иод.

•На стр.102-103 текст и схема (Схема 83) не отформатированы надлежащим образом, в результате чего стр. 102 оказалась практически пуста.

•На стр. 106 рисунок 4 вставлен в предложение.

•На стр. 114 таблица 14. С чем связан выбор именно 0.13, 0.26, 0.53 экв., а не 0.1, 0.25, 0.5?

•В таблице 12 эксперимент проводили при 150^oC или при кипячении в ДМСО?

•На стр. 116 автор пишет «Содержание воды в системе имеет большое значение для реакции». Так все же в чем заключается это большое значение, какова его причина?

Сформулированные вопросы предполагают дальнейшую дискуссию, а замечания по оформлению носят частный характер и не снижают общего положительного впечатления от работы.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, могут быть **рекомендованы** к дальнейшему использованию в работе научных коллективов, занимающихся органическим синтезом с использованием реакций образования связей С-Х, в том числе, в синтезе гетероциклических и физиологически-активных соединений в таких организациях как ИОХ РАН, ИФАВ РАН, ИК СО РАН, МГУ, СПбГУ, КФУ, ИГХТУ, а также в педагогической практике при ведении современных курсов органической химии.

В целом диссертация, выполненная Фаткулиным Артемием Ренатовичем, заслуживает высокой оценки как большое и результативное экспериментальное исследование. Полученные результаты являются **достоверными**, для их получения был привлечен широкий набор современных физико-химических методов исследования. Работа **апробирована** при участии в работе двух профильных конференций, а результаты **опубликованы** в трех статьях в профильных журналах, два из которых входят во второй, а один - в первый квартиль по системе SJR.

Содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия по пунктам (2) – Открытие новых

реакций органических соединений и методов их исследования; (3) – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

В данной диссертационной работе *решена научная задача* разработки высокоэффективных методов восстановительного аминирования широкого круга карбонильных соединений, в том числе с получением интересных в плане биологической активности камфориламинов. Таким образом, диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г, № 842 (в действующей редакции), предъявляемым 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.

Отзыв на диссертационную работу А.Р. Фаткулина заслушан и утвержден на коллоквиуме лаборатории исследования гомолитических реакций № 13 ИОХ РАН (протокол № 2 от 24 октября 2023 г.).

С.н.с. лаборатории исследования гомолитических реакций №13

ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Кандидат химических наук

по специальности

02.00.03 (1.4.3) – Органическая химия

Ярёменко Иван Андреевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991, г. Москва, Ленинский просп., 47

Телефон: +7-499-137-29-44

e-mail: yaremenko@ioc.ac.ru

Подпись к.х.н. Ярёменко И.А. заверяю

Ученый секретарь ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

К.х.н.



И. К. Коршевец