

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Подъячевой Евгении Сергеевны

«Синтетические подходы к реакциям восстановительного присоединения с использованием различных восстановительных агентов»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Работа Подъячевой Е.С. посвящена важному процессу восстановительного присоединения *N*- и *C*-нуклеофилов к карбонильной группе. Процессы этого типа имеют высокую как теоретическую, так и практическую значимость в органическом синтезе для создания одинарных *C-C* и *C-N* связей. При этом по-прежнему актуальной задачей является поиск более селективных, но в то же время дешевых, доступных и экологически чистых реагентов и реакционных условий. Настоящая диссертационная работа является логичным развитием работ Группы эффективного катализа ИНЭОС РАН под руководством д.х.н. Чусова Д.А., заключающихся в использовании монооксида углерода и его синтетических эквивалентов в качестве селективных и атом-экономичных деоксигенирующих агентов в реакциях восстановительного сочетания.

Диссертационная работа Подъячевой Е.С. направлена на решение ряда актуальных задач, необходимых для того, чтобы СО или его эквиваленты стали общедоступными и широко применяемыми восстановительными агентами в лабораторной практике и в промышленности.

В первую очередь, было впервые проведено детальное экспериментальное сравнение $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ с наиболее часто применяемыми восстановительными агентами в реакциях восстановительного аминирования ($\text{H}_2\text{-Pd/C}$, NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN). С этой целью, на основании литературных данных были выбраны наиболее часто используемые условия для каждой из восстановительных систем, а также репрезентативный набор модельных субстратов, покрывающий все основные классы карбонильных соединений и аминов, а также различные функциональные группы, неустойчивые в восстановительных условиях. При этом, поскольку стандартные реакционные условия часто требуют оптимизации под конкретный субстрат, то это также было проделано автором для случаев, когда в стандартных условиях был достигнут выход менее 60%. В итоге, сравнение разных восстановительных систем было проведено на основании (а) количества целевых продуктов, полученных с хорошим выходом без оптимизации; (б) количества целевых продуктов, полученных с хорошим выходом после оптимизации реакционных условий; (в) побочных процессов и толерантности функциональных групп; (г) параметра Эффективности Реакционной Массы (ЭРМ).

В результате показано существенное преимущество системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ по сравнению с боргидридными реагентами. Хотя следует отметить, что в результате оптимизации реакционных условий для боргидридных реагентов и использования стехиометрических количеств $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ или TiCl_4 автору удалось значительно приблизить синтетические возможности $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и NaBH_3CN к системе $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$. В том числе и были найдены случаи, когда эти реагенты оказываются более предпочтительными. На основании изучения параметра ЭРМ, имеющего огромное значение для промышленного использования, было продемонстрировано существенное преимущество системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ по сравнению с боргидридными реагентами и даже над $\text{H}_2\text{-Pd/C}$. В целом, можно

заклучить, что к выполнению этой задачи Подъячева Е.С. подошла очень систематично, результатом чего стало детальное руководство по выбору подходящей восстановительной системы для проведения восстановительного аминирования практически любых субстратов, опубликованное в престижном научном журнале *Synthesis*.

Следующим этапом работы стало изучение каталитической активности флуоренильных комплексов Co, Rh, Ir в восстановительном аминировании в водной среде. Ранее в этом научном коллективе уже была показана способность комплексов инденил-родия (III) эффективно катализировать восстановительное аминирование под действием CO в водной среде. В рамках настоящей диссертационной работы Подъячевой Е.С. обнаружено, что флуоренильные комплексы Ir(III) более активны в водной среде, чем аналогичные флуоренильные комплексы Rh(III). К сожалению, прямого сравнения активности новых комплексов с изученными ранее инденильными комплексами Rh(III) не приведено. Однако для флуоренильных комплексов использовались более высокие температуры реакции (160°C против 120°C) и большие загрузки катализатора (1 мол.% против 0,4 мол.%).

Важным достижением представленной диссертационной работы является обнаруженный синергетический эффект CO и H₂ (в виде синтез-газа) в реакциях восстановительного аминирования и C-C сочетания-декарбокислирования. При этом автору удалось снизить температуры реакций и давления, существенно снизить загрузку родиевого катализатора вплоть до 25 ppm, а также показать возможность использования количеств синтез-газа, близких к стехиометрическим.

Заклучительной частью диссертационной работы является практическое приложение развиваемого процесса восстановительного сочетания под действием монооксида углерода и его синтетических эквивалентов для полного синтеза алкалоидов семейства Вазицинона. Разработанные методы синтеза основаны на обнаруженном автором тандемном процессе восстановительного аминирования и циклизации *орто*-нитробензальдегидов с циклическими вторичными аминами под действием Fe(CO)₅. При этом за счет подбора оптимальной температуры стадии восстановительного аминирования-цикликации и последующих условий окисления удалось разработать короткие и эффективные методы синтеза целого ряда хиназалиновых алкалоидов — Деоксивазицинона, Макиназолинона, Вазицинона, Луотонина А, Рутакарпина и Изаиндигатона, из простых дешевых и коммерчески-доступных реагентов.

Диссертационная работа Подъячевой Е.С. построена по классической схеме и состоит из введения, обосновывающего актуальность и теоретическую и практическую значимость работы, за которым следует литературный обзор по теме проводимого исследования, детально покрывающий процессы переноса водорода для образования C-N связей. Далее следует постановка задач диссертационного исследования и подробное описание полученных результатов и их обсуждение, а после — описание экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и списка публикаций автора по теме диссертации. Диссертация изложена на 336 страницах, включает 301 наименование цитируемой литературы, содержит 42 рисунка, 136 схем и 32 таблицы. Результаты работы опубликованы в виде 3-х статей в научных журналах, рекомендованных ВАК, и 3-х тезисах докладов научных конференций, а также представлены на 3-х всероссийских и международных научных конференциях. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

По тексту диссертационной работы могут быть сделаны следующие небольшие замечания и комментарии:

1. На схемах 102, 103, 104, описывающих побочные процессы, протекающие для различных восстановительных систем, целесообразно привести выходы описываемых побочных продуктов.
2. В разделе сравнения различных восстановительных систем хотелось бы также включить $\text{Fe}(\text{CO})_5$, который как замечают сами авторы в последующих разделах, является более привлекательным реагентом в лабораторной практике, чем газообразный CO . Также интересным представляется обсуждение возможностей масштабирования выбранных восстановительных систем до 10–100-граммовых загрузок, часто необходимых в лабораторной практике при синтезе исходных субстратов.
3. Схема 112 на странице 194 — на последней стадии реакционной схемы следует добавить соответствующий комплекс Rh . Также было бы интересно обсудить соотношение представленных форм комплексов в реакционных условиях, и возможное влияние на ход реакции. В тексте диссертации это сделано достаточно коротко.
4. Почему не стали изучать влияние соотношения CO и H_2 в газовой смеси на ход восстановительного аминирования?
5. Таблица 31 на странице 206 — увеличение давления синтез газа до 50 атм увеличивает выход целевого продукта. Но почему не стали увеличивать давление далее?
6. Не совсем четко описаны экспериментальные методики синтеза *o*-анилинов и хиназолинов:
 - а. Добавление $\text{Fe}(\text{CO})_5$ производилось к реакционной смеси, замороженной до твердого состояния жидким азотом. Но четко не указано, в момент добавления $\text{Fe}(\text{CO})_5$ была ли реакционная смесь все еще погружена в жидкий азот?
 - б. Также поскольку при температуре жидкого азота способны конденсироваться как кислород из атмосферы, так и аргон из линии Шленка, то следовало бы четко указать, был ли промежуток на небольшой отогрев смеси после извлечения ее из жидкого азота и перед добавлением $\text{Fe}(\text{CO})_5$.
 - в. За сколько времени проходил отогрев реакционной смеси от -95°C до 0°C (в методике (1)) или до -30°C (в методике (2)), и как эта температура поддерживалась далее.
 - г. Большое ли давление развивается в реакционном сосуде при 120°C ?
 - д. Автор указывает, что необходим тщательный контроль за временем реакции. Следовало привести рекомендуемую методику отбора проб и их анализа.

В работе также содержится небольшое количество опечаток:

1. Страница 175, строка 3 — опечатка в слове «аминирования».
2. Рисунок 38 на странице 179 — отсутствует числовое значение для $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$.
3. Таблица 21 на странице 188 — неясно, почему для ряда случаев выходы более 60% отмечены в виде зеленой галочки, а где-то приведены в виде числового значения. Также для соединения **11** выход 40% отмечен зеленым цветом как высокий.
4. Таблица 28 на странице 205 — отсутствует сноска **.
5. В экспериментальной части есть целый ряд подзаголовков в самом низу страницы, которые следовало перенести на следующую — на страницах 220, 222, 223, 224, 229, 230, 235, 239, 246, 250, 257, 261, 268, 277, 281, 291, 292, 297, 299, 303, 308, 312.
6. На странице 283 в двух местах следует заменить «ГХ МС» на «ГХ/МС».

Эти замечания носят частный характер и не снижают общее весьма положительное впечатление от работы, и не затрагивают основные ее положения и выводы.

Таким образом, диссертация Подъячевой Евгении Сергеевны 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). По актуальности, новизне и научной значимости результатов, уровню решения научной задачи, а также практической ценности полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям, предъявленным к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук п.п. 9-14 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), а ее автор — Подъячева Евгения Сергеевна — заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук

Научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института органической химии им. Н.Д. Зелинского

Российской академии наук

Новиков М.А.

Контактные данные:

Тел.: +7(499)135-63-49

E-mail: manovikov@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация, 1.4.3. (02.00.03) – Органическая химия.

Адрес официального места работы: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47

Подпись Новикова М.А. удостоверяю

Д.х.н., Заместитель директора

Института органической химии им. Н.Д. Зелинского

09 ноября 2021 г.



Дильман А.Д.