

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

Институт физической химии и электрохимии
им. А.Н. Фрумкина Российской Академии Наук

доктор химических наук, чл.-корр. РАН Буряк А.К.



09 ноября 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Подьячевой 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

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 учитывать экологический аспект таких производственных процессов, для чего могут использоваться концепции зеленой химии, подразумевающие реализацию новых или оптимизацию существующих технологий синтеза с использованием как можно меньших количеств используемых реагентов и растворителей. Для решения этих задач актуален поиск новых каталитических систем, характеризующихся высокой селективностью, а также проявляющих наибольшие значения TON по отношению к широкому кругу субстратов, в том числе содержащих лабильные функциональные группы,

Перечисленные факторы определяют *актуальность* диссертационной работы Подьячевой Евгении Сергеевны, в которой проведен сравнительный анализ традиционно используемых реагентов, используемых для восстановительного аминирования карбонильных соединений, с каталитической системой, в которой данная реакция проводится в атмосфере монооксида углерода в присутствии солей и комплексов переходных металлов. Затем, диссертантом предложены пути

развития данного направления для создания высокоэффективных подходов к синтезу органических соединений, в том числе, и природных физиологически-активных веществ.

Структура диссертационной работы является общепринятой и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, содержащего 301 ссылку.

В *литературном обзоре* приведены исчерпывающая систематизация и критический анализ накопленного массива литературных данных по исследованию реакции образования связи C-N при взаимодействии азот-содержащих нуклеофилов со спиртами. Такой анализ позволил продемонстрировать, что усложнение каталитических систем не всегда гарантирует высокую эффективность для реакций, которые в принципе могут быть проведены и в отсутствие катализаторов, а высокая каталитическая активность для модельных реакций может не сохраняться при использовании субстратов, содержащих дополнительные реакционноспособные функциональные группы. С этой точки зрения, использование каталитического восстановительного аминирования карбонильных соединений в присутствии монооксида углерода представляется более привлекательной альтернативой реакциям алкилирования аминов спиртами, поэтому существенно меньшая разработанность данной тематики определила выбор объектов диссертационного исследования.

Вклад диссертанта в исследование реакций восстановительного аминирования, определяющий *научную новизну и практическую значимость* работы, заключается в демонстрации экологичности и более широких синтетических возможностей этого класса реакций, протекающих в присутствии CO-Rh₂(OAc)₄, по сравнению с традиционно используемыми восстановительными реагентами – борогидридами, а также H₂-Pd/C. Вывод о соответствии разработанной каталитической системы принципам зеленой химии основан на сравнении параметра эффективности реакционной массы, учитывающей количества используемых реагентов, необходимых для получения продуктов реакции с приемлемыми выходами.

Дальнейшее улучшение экологических характеристик исследуемого каталитического процесса было основано на переходе от органических растворителей к водной среде с использованием в качестве катализаторов флуоренильных комплексов металлов девятой группы, среди которых комплекс

иридия проявил наибольшую активность по отношению к субстратам как ароматической, так и алифатической природы.

Показано, что использование в качестве восстановительного агента синтез-газа вместо чистого монооксида углерода позволило как увеличить селективность процесса, так и уменьшить загрузки родий-содержащего катализатора до миллионных долей с сохранением высоких выходов целевых продуктов. Продемонстрирована применимость каталитической системы в реакциях восстановительного аминирования и C-C сочетания-декарбоксилирования.

Наконец, использование карбонила железа в качестве источника CO позволило разработать общий синтетический подход к алкалоидам семейства Вазицинона. С использованием этого подхода также получены производные хиназолинона и новые *o*-аминометилированные производные анилинов.

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 как для синтетических схем, показывающих источники фрагментов каждой из синтезированных молекул, так и аналитических таблиц, систематизирующих полученные результаты.

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

• Несмотря на упомянутые достоинства литературного обзора в части обоснования преимуществ реакции восстановительного аминирования по сравнению с алкилированием аминов спиртами, следует отметить, что автор не приводит хотя бы краткого обзора уже известных аналогичных реакций, протекающих в атмосфере CO, что позволило бы более четко обозначить вклад автора в развитие данного направления.

• В литературном обзоре следует отметить удачный формат диаграмм, использующих овалы разного размера для того, чтобы показать наиболее часто встречающиеся комбинации условий для проведения реакций аминов со спиртами. Было бы уместно указать "масштаб" таких диаграмм, чтобы можно было соотнести размер овала с фактическим числом работ, использующих данное сочетание условий.

• В постановке задачи (стр. 175) для параметра, определяющего количество генерируемых отходов на единицу массы целевого вещества используется обозначение "Е-фактор", тогда как далее по тексту применяется понятие "Эффективность реакционной массы". Являются ли понятия Е-фактор и ЭРМ идентичными?

• В таблице 23 (стр. 191) приведены оценки параметра ЭРМ и ЭРМ*, исключая и включающие растворители при проведении реакций. Видно, что вклад растворителя существенно снижает параметр эффективности, в связи с чем возникает вопрос – чем продиктованы использованные концентрации реагентов? До какой степени эти концентрации можно повышать для уменьшения ЭРМ* как метрики зеленой химии, более приближенной к практике по сравнению с ЭРМ?

• В разделе 5.2 описан переход от органических растворителей к водным средам для проведения реакций восстановительного аминирования, катализируемого флуоренильными комплексами металлов девятой группы. На примере реакции бензилацетона с пиперидином (стр. 195) продемонстрирован разброс выходов реакции от 63 до 88% при проведении четырех параллельных опытов. Является ли использованный катализатор водорастворимым и может ли такой разброс быть связан с тем, что реакция в описанных условиях является гетерогенной, если катализатор, содержащий гидрофобные флуореновые и циклопентаденильные лиганды, не растворяется в воде? В таком случае, возможна ли регенерация катализатора для проведения повторных каталитических циклов?

• Обнаруженная автором синергия водорода и монооксида углерода в реакции восстановительного аминирования в атмосфере синтез-газа (раздел 5.3) является интересным и важным результатом диссертационного исследования, достойным подробного механистического исследования. В связи с этим, возникает вопрос о возможности конкурирующих процессов с участием как водорода, так и монооксида углерода в описанных реакциях. Исследовался ли состав газовой фазы после проведения каталитических реакций и если да, то какой из газов – водород или СО поглощался в процессе?

• В разделе 5.4 описано проведение реакций окислительно-восстановительной конденсации о-нитробензальдегидов с аминами с образованием, в частности, алкалоидов семейства Вазицинона. Было бы уместно

дать небольшую справку об имеющейся у данных алкалоидов физиологической активности для того, чтобы подчеркнуть значимость проведенного исследования.

•В этом же разделе рассматриваются конкурентные механизмы формирования хиназолиновых и анилиновых производных (Схема 134, стр. 215), однако из данной схемы непонятно, что является источником атомов водорода, необходимых для перехода хиназолина **57** в анилин **56**. Будет ли происходить раскрытие хиназолиновой системы при реакции индивидуального соединения **57** с карбонилем железа?

•В работе найдено незначительное количество стилистически-неудачных выражений, например, "для проведения субстратной специфичности" (стр. 56), "основными продуктами в реакционной смеси были исходные соединения" (стр. 181). На стр. 215 неверно указан номер продукта восстановительного аминирования 2-нитробензальдегида пирролидином – **49** вместо **87**.

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, ИФАН РАН, ИК СО РАН, МГУ, СПбГУ, КФУ, ИГХТУ, а также в педагогической практике при ведении современных курсов органической химии.

В целом диссертация, выполненная Подъячевой Евгенией Сергеевной, 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 трех профильных конференций, а результаты *опубликованы* в трех статьях в профильных журналах, входящих 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 научно-квалификационной работе *решена научная задача* разработки высокоэффективных экологических методов восстановительного аминирования широкого круга карбонильных соединений, в том числе с получением физиологически-активных алкалоидов семейства Вазицинона. Таким образом, диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения 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 – Подъячева Евгения Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании коллоквиума секции «Физикохимия нано- и супрамолекулярных систем» Ученого Совета ИФХЭ РАН (протокол № 127 от 8 ноября 2021 г.).

Составитель отзыва:

Д.х.н., в.н.с. лаборатории новых физико-химических проблем ИФХЭ РАН,

119071, Москва, Ленинский проспект 31,
корп. 4

e-mail Martynov.Alexandre@gmail.com

тел. 8(903)174-62-45

Мартынов

Александр Германович

Подпись руки

Мартынова А.Г. заверяю

Ученый секретарь ИФХЭ РАН, к.х.н.



Гладких

Наталья Андреевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (ИФХЭ РАН)

119071, г. Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4

+7 (495) 955 44 87 dir@phyche.ac.ru <http://www.phyche.ac.ru/>