

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой общей и органической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гейна Владимира Леонидовича на диссертацию ДЕНИСОВА МИХАИЛА СЕРГЕЕВИЧА «Соли имидазолия ряда абьетана, лупана и адамантана: синтез и применение в катализе», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия.

В настоящее время широкое распространение в органической химии получили катализаторы различного типа, позволяющие существенно увеличить скорость реакций и повысить выход образующихся соединений. Особое место в ряду современных каталитических систем занимают N-гетероциклические карбены, построенные на основе имидазола, содержащего различные по своей природе заместители. Среди последних наиболее перспективными являются фрагменты природных веществ и адамантана, методы получения которых хорошо разработаны, а сами природные соединения не являются токсичными. Наибольший интерес в этом случае представляет сравнительно доступная дегидроабьетиновая кислота и тритерпеноиды лупанового ряда. Полученные на их основе соли имидазолия и бензимидазолия не обсуждались ранее в литературе. Таким образом, диссертационная работа Денисова Михаила Сергеевича, посвященная синтезу солей 1-адамантилимидазолия на основе алкилирующих реагентов дитерпенового ряда, а также бензимидазолия, как на основе дегидроабьетиновой кислоты, так и лупана с дальнейшим использованием их наряду с новыми палладиевыми комплексами в реакциях Соногаширы, Хека и Сузуки, **несомненно актуальна.**

Диссертация Михаила Сергеевича общим объемом 164 страницы построена традиционно и состоит из введения, трех глав, выводов, рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

В главе 1 (литературный обзор общим объемом 51 страница) приводятся данные о последних разработках в области N-гетероциклических карбенов, их химической модификации и использовании в качестве катализаторов. Материал приведен преимущественно в хронологическом порядке. Литература подобрана достаточно полно, цитируются источники вплоть до 2015 г., при этом не обделены вниманием как российские, так и иностранные ключевые обзоры по данной теме.

В главе 2 автор обсуждает результаты собственных исследований, которые заключаются в том, что им на основе природных соединений получены три ряда новых дитерпеновых и адамантилзамещенных солей имидазолия реакцией алкилирования 1-адамантилимидазола метиловым эфиром 12-бромацетилдегидроабиетиновой кислоты, метиловым эфиром 12-хлорметилдегидроабиетиновой кислоты и метиловым эфиром 12-бромизобутиродегидроабиетиновой кислоты. Для получения солей бензимидазолия на первой стадии используется метод межфазного катализа, обеспечивающий N-алкилирование бензимидазола метиловым эфиром 12-хлорметилдегидроабиетиновой кислоты. Полученное соединение обрабатывают йодметаном или арилметилгалогенидами, и таким образом формируется новый тип хиральных солей бензимидазолия, несущих остаток дитерпена. С целью синтеза солей бензимидазолия с различными заместителями при атомах азота и использовании метилового эфира 12-бромацетилдегидроабиетиновой кислоты прибегают к обратной процедуре: вначале в условиях межфазного катализа получают N-алкилбензимидазолы, которые обрабатывают метиловым эфиром бромацетилдегидроабиетиновой кислоты. Описанный подход синтеза солей имидазолия и бензимидазолия использован и в случае метилового эфира 12-бромизобутиродегидроабиети-

новой кислоты. Вследствие пространственной затрудненности реакционного центра последней выходы целевых продуктов ниже. Продолжая изучение возможностей использования природных соединений, в частности лупана для синтеза потенциальных катализаторов, автор на примере 30-бром-3,28-диацетоксилуп-20(29)-ена бензимидазола и арилметилгалогенидов показывает сохранение обнаруженных закономерностей протекания реакций. Следующий большой раздел диссертации посвящен синтезу металлокомплексов, а именно комплексов палладия на основе несимметричных солей имидазолия координированных с пиридином или с замещенными пиридинами. Так как попытки получения комплексов на основе имидазолиевых дитерпенов не увенчались успехом (комплексы не удалось закристаллизовать), дитерпен был замещен на адамантан. В результате были получены палладиевые комплексы, строение которых было доказано на основании данных РСА. Этот раздел диссертации представляет наиболее интересную часть выполненной работы.

Синтезированные ди- и тритерпенсодержащие соли имидазолия были испытаны как предшественники N-гетероциклических карбеновых лигандов, генерируемых *in situ*, в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания, а именно в реакциях Соногаширы, Хека-Мизороки и Сузуки-Мияуры.

Так, в реакции Соногаширы была изучена каталитическая активность лигандов (9-12, 17б) и палладиевого комплекса (37а). При проведении реакции 2 эквивалентов фенилацетилена с 1 эквивалентом йодбензола в присутствии 2.5 моль% Pd(OAc)₂, 5 моль% N-гетероциклического карбенового лиганда (соли имидазолия), 10 моль% хлорида меди и избытка Cs₂CO₃ в водном ДМФА в аэробных условиях было установлено, что N-гетероциклические карбеновые лиганды с остатками дитерпена, абиетана в модельной реакции Соногаширы не имеют преимуществ перед известными карбеновыми лигандами.

В реакции Хека были проверены в качестве N-гетероциклических карбеновых лигандов соединения (17а,б,г; 18 и 21а-д). При проведении

реакции йодбензола с *n*-бутилакрилатом в достаточно сложной каталитической системе было показано, что выходы продуктов реакции находятся на уровне с таковыми при использовании фирменных катализаторов.

И, наконец, в реакции Сузуки были изучены палладокомплексы (36,37) и показано влияние их структуры на каталитическую активность.

В главе 3 приведены подробные препаративные методики синтеза всех полученных автором соединений, данные спектров, основные методы очистки и принципы использования новых катализаторов для реализации выше указанных именных реакций.

Научная новизна. В ходе выполнения работы автором синтезировано 68 новых соединений. Предложена новая методология синтеза ранее не описанных солей имидазолия и бензимидазолия – предшественников N-гетероциклических карбенов, содержащих остатки дегидроабиетиновой кислоты и лупана. Предложенные методы позволяют варьировать природу гетероцикла, а также тип заместителей у атомов азота в гетероциклических системах. Параллельно синтезирован ряд новых адамантилзамещенных солей имидазолия, а из них – новые несимметричные комплексы палладия, усовершенствованные пиридином, прекатализаторы. Полученные на основе нетоксичных природных соединений соли имидазолия и бензимидазолия, были исследованы на каталитическую активность в реакциях Соногаширы и Хека. Соли бензимидазолия с лупановым фрагментом были испытаны на каталитическую активность в реакции Сузуки. Как эффективные катализаторы последней проявили себя усовершенствованные пиридином палладиевые комплексы

Практическая значимость диссертации заключается в разработке препаративных методов синтеза большого круга каталитически активных соединений на основе природных дитерпеновых и тритерпеновых производных, а так же палладиевых комплексов. Проведенная оценка себестоимости солей имидазолия из дитерпенов позволяет сделать

предварительные выводы об экономической целесообразности использования данных новых каталитических систем в случае промышленного или опытного внедрения.

Строение всех новых органических соединений подтверждено спектральными данными и не вызывает сомнений. Диссертационное исследование Денисова М.С. выполнено с привлечением современных физико-химических методов (ИК-спектроскопия, поляриметрия, масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а так же рентгеноструктурный анализ.

Замечания по работе.

1. Для ряда кристаллических соединений, таких как **21e, 23, 26a, 26b, 27, 36a-г**, отсутствуют данные элементного анализа, а в случае соединений **9, 10, 11, 13, 17b-г, 18, 19** не приведен растворитель для перекристаллизации.

2. Отсутствуют сведения о типах приборов, на которых были получены данные рентгеноструктурного анализа, а также нет номеров, под которыми данные РСА депонированы в Кембриджском банке структурных данных.

3. В списке литературы, приведенном в автореферате, присутствуют три работы под номерами 9, 12 и 13, которые, по моему мнению, не имеют прямого отношения к материалу, изложенному в диссертации.

Работа Михаила Сергеевича Денисова аккуратно оформлена, написана хорошим научным стилем, легко читается, практически не содержит опечаток (кроме страниц 62, 63, 64 и стр. 7 в автореферате, на которых знак заряда галогена стоит под символом элемента) и оставляет общее приятное впечатление.

Выводы (стр. 135) соответствуют поставленным задачам и существу проделанной работы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Основные результаты автора полностью опубликованы (в том числе в трех

статьях из списка ВАК), доложены на Всероссийских и международных конференциях в Новосибирске, Москве, Перми, Иркутске, Уфе, Екатеринбурге и Бухаре.

Диссертационная работа Денисова Михаила Сергеевича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Денисов Михаил Сергеевич, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой общей и органической химии
государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования

«Пермская государственная фармацевтическая академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2

тел. (342)-282-58-30, 8-(919)-46-34-308,

e-mail: geinvl48@mail.ru

доктор химических наук (02.00.03-органическая химия),

профессор

Гейн

Гейн Владимир Леонидович

3 февраля 2015 г.

Подпись
заверяю: *Гейн В.Л.*
(нач. отдела кадров)

Гузова С.В.

