

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Денисова Михаила Сергеевича

“СОЛИ ИМИДАЗОЛИЯ РЯДА АБИЕТАНА, ЛУПАНА И АДАМАНТАНА: СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАТАЛИЗЕ”

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 «органическая химия»

Актуальность выбранной темы. Катализируемые палладием реакции кросс-сочетания являются лидирующими методами в современной синтетической органической химии в конструировании связи углерод-углерод. Данные превращения позволяют вводить в структуру органических соединений арильные, гетарильные, алкенильные, алкинильные и др. группы, что востребовано в синтезе лекарственных препаратов, материалов для молекулярной электроники и нелинейной оптики. Развитие методологии проведения реакций рассматриваемого типа предусматривает расширение числа активных исходных соединений, уменьшение количества катализатора, поиск мягких условий и соответствие последних принципам зеленой химии, в частности использование нетоксического растворителя. В настоящее время значительное большинство реакций кросс-сочетания проводят в условиях катализа комплексов палладия с фосфиновыми лигандами. Альтернативой катализаторам данного типа являются комплексы палладия с N-гетероциклическими карбенами (NHC). Сочетание нечувствительности к воздействию влаги и кислороду воздуха и широкие возможности модификации структуры, обуславливает перспективность использования каталитических систем на их основе в решении озвученных задач. Не маловажным фактором при разработке новых катализаторов, характеризующихся высокой активностью, выступает критерий легкости их получения при относительной доступности и не высокой стоимости исходных соединений. Несомненно данным требованиям соответствуют ди- и тритерпеноиды широко представленные в природе и обладающие практически неограниченными возможностями проведения синтетических трансформаций. В связи с этим, диссертационная работа Денисова М.С. посвященная разработке методов синтеза солей имидазолия и бензимидазолия с фрагментами метилового эфира дегидроабиетиновой кислоты, 3,28-диацетата бетулина и адамантана и исследованию каталитической активности палладокомплексов на их основе в реакциях кросс-сочетания (Соногаширы, Хека и Сузуки) безусловно является актуальной, а поставленные в работе цели и задачи обладают научной и практической значимостью. Актуальность темы подтверждается также тем, что работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований (№№ 09-03-00841-а, 12-03-00276-а, 14-03-31168мол_а) и Президиума РАН (программа № 09-11-3-1016).

Общая характеристика работы. Диссертация Денисова Михаила Сергеевича “Соли имидазолия ряда абьетана, лупана и адамантана: синтез и применение в катализе”, представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия изложена на 164 страницах машинописного текста, содержит 10 рисунков, 129 схем и 2 таблицы. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы из 286 наименований. **Во введении** отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цель, задачи и практическая значимость проведенного исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту. В **литературном обзоре** (глава 1) приведены общие исторические сведения об открытии, основные методы синтеза, особенности строения N-гетероциклических карбенов и их комплексов с переходными металлами. Рассмотрены типы комплексов палладия с NHC- и азотсодержащими лигандами и их каталитическая активность в реакциях кросс-сочетания. Литературный обзор изложен логично, последовательно и иллюстрирует новизну темы исследования. **Во второй главе** диссертации приведены результаты по разработке методов синтеза солей имидазолия и бензимидазолия с ди-, тритерпеновыми и адамантильными заместителями и исследований каталитической активности полученных на их основе комплексов палладия в реакциях Сузуки-Мияуры, Хека-Мизороки и Соногаширы. На первом этапе работы были получены, описанные в литературе, бром- и хлорпроизводные метилового эфира дигидроабьетиновой кислоты (метилловые эфиры 12-бромацетилдегидроабьетиновой, 12-хлорметилдегидроабьетиновой и 12-бромизобутиродегидроабьетиновой кислот) и 30-бром-3,28-диацетокси-луп-20(29)-ен. Реакцией метиловых эфиров 12-бромацетилдегидроабьетиновой и 12-хлорметилдегидроабьетиновой кислот с 1-адамантилимидазолом получены соответствующие соли имидазолия. В синтезе несимметричных солей бензимидазолия на основе метилового эфира 12-хлорметилдегидроабьетиновой кислоты последнюю вводили в реакцию с бензимидазолом с последующим алкилированием продукта их взаимодействия йодметаном или бензилгалогенидами. Аналогичный подход использован при получении солей бензимидазолия с 3,28-диацетокси-луп-20(29)-еновым заместителем. В случае метилового эфира 12-бромацетилдегидроабьетиновой кислоты применяли обратную последовательность превращений; на первой стадии получали алкил- и бензилбензимидазолы, а затем продукты их взаимодействия с данным бромидом. Показано, что в условиях межфазного катализа метиловый эфир 12-бромизобутиро-дегидроабьетиновой кислоты активен в реакции с бензимидазолом и имидазолом и дает продукты моноалкилирования. Продемонстрирована каталитическая активность карбеновых комплексов палладия, полученных *in situ* на основе

некоторых из синтезированных солей имидазолия и бензимидазолия с дитерпеновыми и адамантильными заместителями в реакциях йодбензола с фенилацетиленом и с *n*-бутилакрилатом. Осуществлен синтез не описанных в литературе несимметричных адамантилзамещенных солей имидазолия и комплексов палладия на их основе PEPSI-типа; на примере взаимодействий *p*-толилборной кислоты с 4-бромтолуолом и 4-хлортолуолом показана возможность использования их как прекатализаторов в реакции Сузуки. Впервые получены комплексы палладия (II) с диметилсульфоксидом, включающие соли имидазолия как противоион.

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 3 статьях Журнала органической химии, в 4 работах Вестника Пермского университета, серия химическая и оформлены в виде ряда тезисов российских и международных конференций.

Автореферат полностью отражает содержание работы, не искажает сути проведенных исследований и позволяет сделать те же выводы, что зафиксированы в диссертационной работе.

Не могу не отметить квалифицированное использование полуэмпирических расчетных методов квантовой химии в обоснование и в решении поставленных задач.

Научная новизна. Впервые получены соли имидазолия и бензимидазолия с ди- и тритерпеновыми заместителями - производными метилового эфира дегидроабетиновой кислоты и 3,28-диацетокси-луп-20(29)-еном. Показано, что карбеновые комплексы палладия, полученные на основе некоторых из данных солей имидазолия и бензимидазолия, обладают каталитической активностью в реакциях Хека и Соногашеры. Синтезированы новые устойчивые адамантилзамещенные имидазол-2-илиденные комплексы палладия и исследована активность каталитических систем с их участием в реакции Сузуки. Обнаружено ранее не описанное сочетание палладий-координированного диметилсульфоксида с солью имидазолия.

Практическое значение работы заключается в разработке простых в реализации и базирующихся на доступных соединениях эффективных методов синтеза солей имидазолия и бензимидазолия, содержащих производные дегидроабетиновой кислоты и бетулина. Полученные соединения сочетающие ди- или тритерпеноидные фрагменты и азотистые основания по мимо возможности синтеза на их основе каталитически активных в реакциях кросс-сочетания комплексов палладия представляют самостоятельный интерес с точки зрения потенциальной специфической физиологической активности.

Достоверность полученных экспериментальных данных основывается на методе ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{13}C и ^1H , ИК-спектроскопии, элементного микроанализа на углерод, водород, азот и серу. Для доказательства строения значительного числа новых соединений использован рентгеноструктурный анализ. Научные положения работы достаточно обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых

журналах и при их представлении в стендовых и устных докладах на международных и национальных конференциях.

Диссертация удовлетворяет требованиям новизны и достоверности полученных результатов.

Вместе с тем по диссертации Денисова М.С. есть ряд вопросов и замечаний.

1. Возникает недопонимание, если в рамках синтеза несимметричных солей бензимидазолия с дитерпеновым заместителем целью являлось получение моноалкилированного продукта в реакции с метиловым эфиром 12-бромацетата дигидроабиетиновой кислоты, чем обусловлено использование последнего в 2 кратном избытке. Данный вопрос усиливается последующим изложением материала в котором согласно автору поставленная цель была достигнута сменой растворителя (ацетонитрил на этилацетат) с одновременным уменьшением температуры проведения реакции (с 80°C до 20°C), но при этом алкилирующий агент использован в количестве 1 эквивалента.
2. На стр. 76 в качестве аргумента проведения замены в адамантилзамещенных солях имидазолия противоиона, а именно хлора или брома, на тетрафторборат озвучено удаление из кристаллической решетки воды. Отсутствие последующих комментариев к этому превращению формируют у читателя мнение, что поставленная цель достигнута. Но в то же время согласно данным в экспериментальной части только в одном из пяти исходных соединений присутствовала вода и осуществленная замена противоиона в преобладающем числе примеров привела к обратному эффекту, продукты были получены в виде гидратов.
3. Не для всех полученных новых комплексов палладия, на основе несимметричных адамантилзамещенных солей имидазолия, приведены данные элементного анализа, что при отсутствии сформулированных в тексте диссертации других аналитических критериев свидетельствующих об их образовании, например из данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , оставляет сомнение в однозначности установления их строения.
4. В значительном количестве случаев наблюдается несоответствие числа атомов углерода в полученных соединениях с числом величин химических сдвигов сигналов в спектре ЯМР ^{13}C , представленных в экспериментальной части в виде простого перечисления. Это может быть обусловлено как магнитной эквивалентностью ряда атомов углерода так и ошибкой, о чем трудно судить по причине выбранного автором варианта оформления данных спектров ЯМР ^{13}C .
5. Не корректно использовать к метиловому эфиру дигидроабиетиновой кислоты и к 3,28-диацетокси-луп-20(29)-ену термин растительное сырье.
6. Текст диссертации содержит небольшое число опечаток и неточностей, среди которых можно отметить не соответствие приведенных в схемах 88, 90, 93, 99 и 108 времени проведения реакции с данными в экспериментальной части и наличие в продуктах реакций в

схемах 109, 110 и 113 согласно расшифровке заместителей противоиона, обозначенного буквой X.

Заключение. Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Денисова М.С.. Рассмотренная работа представляет самостоятельное исследование и имеет логически завершенный вид, весь материал тематически однороден. Исследование выполнено на современном экспериментальном и теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не вызывают сомнений, работа хорошо иллюстрирована и изложена ясным языком.

Считаю, что диссертационная работа Денисова М.С. является наукоемким и полноценным научным исследованием, результаты которой обладают научной новизной и представляет существенный интерес для специалистов занятых конструированием катализаторов, характеризующихся высокой активностью, селективностью и доступностью, для проведения реакций кросс-сочетания и по полноте решенных задач **соответствует пункту 9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденном постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.,** а ее автор достоин присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

к.х.н., с.н.с., лаборатории медицинской химии
Отдела медицинской химии
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
(НIOX CO РАН), 630090, г. Новосибирск,
просп. Академика Лаврентьева, д. 9
раб тел.: (383)3308533; khariton@nioch.nsc.ru
9.02.2016



Харитонов Ю.В.

Подпись с.н.с., к.х.н. Харитонova Ю. В. удостоверяю:
ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН
кандидат химических наук



Халфина И.А.