

ОТЗЫВ

Официального оппонента Авериной Елены Борисовны на диссертационную работу Новицкого Ивана Михайловича «Новый подход к исследованию механизмов реакций с участием палладациклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.08 – «Химия элементоорганических соединений»

Циклопалладированные комплексы (ЦПК) являются металлорганическими соединениями, содержащими ковалентную связь углерод-металл, стабилизированную дополнительной координацией металла с гетеродонорным атомом того же лиганда. Соединения этого класса характеризуются достаточно высокой реакционной способностью по отношению к разнообразным реагентам, и в то же время отличаются устойчивостью к воздуху, влаге и высоким температурам, что обеспечивает их широкое применение в органическом синтезе и катализе. Благодаря особенностям строения ЦПК используются в качестве ключевых интермедиатов в процессах функционализации органических субстратов за счет активации С-Н связи. Хиральные ЦПК широко используются для расщепления рацемических соединений, для определения энантиомерного состава и абсолютной конфигурации органических молекул. Наиболее интересным и перспективным направлением применения хиральных ЦПК является вовлечение их в энантиоселективный катализ, поскольку наличие хелатной структуры палладацикла в катализаторе или его предшественнике может обеспечивать высокую степень наведения хиральности. В последние годы соединения палладия(II), в том числе хелатные структуры *C,N*-типа активно изучаются в каталитических процессах, происходящих *in vivo* с целью разработки лекарственных препаратов на их основе. Важным механистическим аспектом протекающих с участием ЦПК процессов является определение истинной природы реакционных частиц, от строения которых зависит эффективность реакции. Известные экспериментальные методы изучения механизмов реакций позволяют найти только косвенные признаки сохранения или изменения структуры палладациклов. В связи с этим разработка новых стереохимических методов изучения механизмов различных каталитических реакций с участием палладациклов, позволяющих получить более детальные представления об активных каталитических частицах, несомненно, является **актуальной задачей** органической и элементоорганической химии.

Представленная работа построена классическим образом и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитированной литературы, насчитывающего 319 наименований. Диссертация изложена на 173 страницах, содержит 14 таблиц, 68 схем и 46 рисунков. Автореферат отражает содержание работы и оформлен в соответствии с требованиями.

В Литературном обзоре проведена систематизация данных по изучению механизмов реакций кросс-сочетания и селективного хлорирования с участием палладациклов. Приведены общие принципы изучения механизмов реакций, в том числе каталитических с участием комплексов палладия. Далее автор проводит детальный анализ одной из наиболее востребованных реакций кросс-сочетания – реакции Сузуки с использованием ЦПК в качестве предкатализаторов. Имеющиеся в литературе данные о механизме этих реакций позволяют сделать вывод о неоднозначности природы соединений палладия, участвующих в каталитическом цикле. Хотя в большинстве случаев основной каталитически активной частицей является координационный комплекс Pd(0), имеется также ряд работ, в которых имеются доказательства участия в каталитических циклах комплексов палладия по редокс-маршруту Pd(II)/Pd(IV). В связи с этим представляется весьма логичным проведенный автором анализ литературы по результатам ртутного теста, который в силу простоты и доступности широко используется при изучении механизмов каталитических реакций с целью установления истинной природы каталитической частицы. Литературные данные по тестированию автор интерпретирует как неоднозначные, требующие дополнительных экспериментов. Отдельный раздел обзора посвящен процессам селективной функционализации C-H связей с использованием ЦПК на примере реакций хлорирования. В данном разделе систематизированы сведения о механистических аспектах галогенирования органических соединений, в частности, детально проанализированы результаты исследований кинетики процессов галогенирования ароматических соединений, представлены возможные каталитические циклы с участием палладиевых интермедиатов в различных степенях окисления, рассмотрены доказательства участия ЦПК в качестве ключевых интермедиатов региоселективного галогенирования. Литературные данные тщательно систематизированы и обобщены, что позволяет легко оценить новизну выполненной диссертантом работы и обоснованность проведенных исследований.

Основной целью собственной экспериментальной работы, которая изложена в главе «Обсуждение результатов», являлось изучение возможности использования существующих методов и разработка новых стереохимических подходов к изучению механизмов реакций с

участием ЦПК. В ходе выполнения исследований автором был получен ряд новых результатов, имеющих научно-практическую ценность.

Работа состоит из двух основных частей, первая из которых посвящена оценке достоверности ртутного теста для изучения механизмов каталитических реакций. Впервые проведено систематическое исследование реакций металлической ртути с *C,N*- и *C,P*-палладациклами и показано, что в этих реакциях в результате редокс-переметаллирования образуются ртутьорганические соединения. Следует отметить, что полученные результаты опровергают сложившееся в литературе представление, согласно которому реакционная способность металлической ртути ограничена частицами палладия(0) и некоторыми его координационными соединениями. Таким образом, показаны ограничения популярного ртутного теста, используемого для изучения механизмов каталитических реакций. В ходе выполнения данной части работы была выделена и полностью охарактеризована большая серия новых арилртуть(II)хлоридов, полученных необычным способом. Несомненным достоинством данной части исследований является наличие контрольного эксперимента с использованием ртутного теста для катализируемой *C,N*-палладациклом реакции кросс-сочетания α -нафтилборной кислоты с 1-иод-2-метоксинафталином. Проведенный эксперимент представляет собой иллюстрацию корректной интерпретации результатов, полученных при изучении механизма реакции.

Во второй части исследования автор разрабатывает собственный оригинальный метод изучения палладий-катализируемых реакций, основанный на применении энантиомерно чистых ЦПК из прохиральных лигандов в качестве стереохимических зондов. Необходимо подчеркнуть, что до сих пор стереохимические критерии применялись лишь для анализа механизмов органических реакций с хиральными субстратами, в которых реакционный центр совпадает с центром хиральности. В основу метода была положена идея о возможности сохранения абсолютной конфигурации или рацемизации хиральных ЦПК в зависимости от сохранения или разрыва связи Pd-C в условиях реакции. Для реализации этой идеи автор предложил оптимальные для исследований структуры ЦПК на основе прохиральных диарилметиламинов, разработал метод их синтеза и получил два комплекса, в том числе в энантиомерно чистом виде. Задача определения энантиомерного состава и абсолютной конфигурации палладациклов была блестяще решена с использованием метода ЯМР ^{31}P спектроскопии. В качестве дериватирующего реагента для ЦПК Новицким И.М. был впервые использован хиральный (*1R,2S,5R*)-ментилоксидифенилфосфин, который в отличие от P^* -хиральных фосфинов отличается химической стабильностью, что существенно облегчает

экспериментальные процедуры. Указанный фосфинит был изучен в реакциях комплексобразования с рядом рацемических, скалемических и энантиомерно чистых ЦПК, в результате чего была продемонстрирована возможность применения его в аналитических целях. Необходимо особо отметить, что в данной работе для стереохимического анализа ЦПК впервые был привлечен метод ЯМР ^{31}P спектроскопии, который наряду со спектроскопией ЯМР ^1H позволяет работать с очень малым количеством вещества (1-5 мг), но при этом характеризуется простотой интерпретации, обеспечивающей гораздо более точный анализ диастереомерного состава изучаемых соединений.

Важным завершающим этапом работы явилась апробация нового стереохимического подхода для изучения механистических аспектов ахиральной реакции Сузуки на примере модельной реакции кросс-сочетания фенилборной кислоты с *m*-бромтолуолом в присутствии энантиомерно чистых ЦПК на основе прохиральных лигандов. Тщательный анализ всех компонентов реакционной смеси с привлечением метода ЯМР ^{31}P спектроскопии позволило автору сделать вывод об участии частиц Pd(0) в качестве катализатора. Исследование механизма реакции хлорирования палладациклов с использованием *N*-хлорсукцинимиды или необычного реагента — диоксида хлора, показало, что взаимодействие электрофильного реагента с ароматическим субстратом идет через участие Pd-C связи палладацикла, расположенной в *орто*-положении по отношению к гетеродонорному заместителю.

Таким образом, в результате тщательно выполненного большого исследования диссертантом был разработан новый простой и удобный в использовании метод определения энантиомерной чистоты и абсолютной конфигурации *S,N*-палладациклов, а также создан новый подход к изучению механизмов реакций с участием хиральных палладациклов. Разработанные методы важны для анализа стереохимии хиральных ЦПК в целом, и особенно для создания новых биологически активных структур этого класса. Новый стереохимический механистический тест открывает возможность целенаправленного дизайна каталитических систем с участием палладациклов в роли интермедиатов или предкатализаторов, что особенно важно для разработки разнообразных вариантов асимметрического катализа. Результаты стереохимического исследования реакций ртути(0) с содержащими двухвалентный металл *S,N*-палладациклами заставят в будущем более осторожно применять ртутный тест и потребуют пересмотра некоторых механистических выводов, сделанных ранее. Таким образом, **научная новизна и практическая значимость** исследования Новицкого И.М. не вызывает никаких сомнений.

Экспериментальная часть содержит методики синтеза исходных и новых соединений, указаны, используемые в работе инструментальные и расчетные методы. **Достоверность** полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех полученных соединений с использованием комплекса современных спектральных методов анализа (ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P и ^{199}Hg спектроскопии с привлечением COSY, NOESY, HSQC, HMQC и HMBC методик). Дополнительно для изучения конформационных переходов палладацикла, подтверждения структуры и стереохимии ЦПК и ртутьорганических соединений использовались квантово-химические расчеты методом DFT. Брутто-формулы всех новых металлорганических соединений подтверждены элементным анализом. Кроме того, большинство структур однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа.

Объем выполненной экспериментальной работы велик, качество эксперимента на высоком уровне. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в 3 статьях в высокорейтинговых зарубежных журналах, а также в 6 тезисах докладов конференций международного и российского уровня. Высокая значимость критического анализа применимости наиболее популярного ртутного теста очевидна из публикации этого материала в журнале *Organometallics* в разделе ACS's Editor choice. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Новицкого И.М. можно заявить, что **цель работы достигнута** и все *запланированные задачи выполнены*. Принципиальных недостатков в работе Новицкого И.М. нет. Замечания по рецензируемой работе носят, главным образом, характер пожеланий или вопросов.

- На мой взгляд, обзор литературы, посвященный анализу результатов ртутного теста (разделы 2.2.4, 3.1.3, 3.1.4), следует объединить в один раздел и поместить целиком в главу 2 (Обзор литературы). Кроме того, автор упоминает о противоречиях ртутного теста, однако не всегда указано, в чем заключаются расхождения ртутного и других тестов.

- Растворимость димерных хлоридных ЦПК имеет важное значение для окислительно-восстановительного переметаллирования с образованием ртутьорганических соединений, в связи с чем возникает вопрос, будет ли более эффективным взаимодействие со ртутью ацетатных или других более растворимых производных ЦПК? Имеются ли сведения о реакциях переметаллирования мономерных ЦПК и координационных комплексов Pd(II)?

- При оптимизации соотношения хиральный дериватизирующий агент ((*R*)-ментилоксицифенилфосфин)/палладацикл автор сделал вывод об отсутствии дехелатирования

в реакциях с 2.2-кратном избытком фосфинита. Учитывая, что в условиях катализа используются малые количества палладациклов, возможно ли искажение результатов теста за счет дехелатирования при большем избытке фосфинита?

- Разработанный стереохимический тест в применении к изучению механизмов предполагает использование хиральных ЦПК определенного строения. Насколько обширна область применения катализаторов данного типа и разнообразие возможных реакций с их участием? Можно ли проводить анализ реакционных смесей в реакциях функционализации ароматического кольца при каталитических количествах ЦПК, образующихся в условиях реакции?

- в Экспериментальной части приводятся названия ртуторганических соединений с использованием англоязычной терминологии “меркури”. На мой взгляд, следует использовать общепринятый в русскоязычной литературе термин “ртуть”.

- Имеется также ряд небольших замечаний по оформлению работы. В частности, для удобства ознакомления со спектрами ЯМР в экспериментальной части следовало бы привести структуры соединений с нумерацией атомов. В списке литературы нет единообразия для русскоязычных публикаций. В диссертации и автореферате есть небольшое количество опечаток и неудачных терминов (например, “ЯМР ^{119}Hg ”, неверно указаны номера соединений в таблице 1 (стр. 39), на стр. 46-47, на рис. 26,27 (стр.81,84), термины “судьба палладацикла”, “кинетическая некомпетентность катиона”, “кинетическая компетентность палладацикла” (стр.10, 26, 27).

Следует подчеркнуть, что приведенные выше замечания ни в коей мере не умаляют научную значимость и очевидные достоинства выполненного исследования. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему, а ее выводы не вызывают сомнений. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для исследований в области механизмов каталитических реакций, открывают новые пути для поиска эффективных каталитических систем с участием палладациклов. Отдельного внимания заслуживает обзор литературы, который может быть использован при подготовке курсов лекций по органической и элементоорганической химии.

Диссертационная работа И.М. Новицкого полностью отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальностей 02.00.03 – «органическая химия» и 02.00.08 «химия элементоорганических соединений» (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении

ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертация оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Таким образом, соискатель Новицкий Иван Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – «органическая химия» и 02.00.08 «химия элементоорганических соединений».

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета МГУ



Аверина Елена Борисовна

15 мая 2019 г.

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон:



Адрес электронной почты:



Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

