

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Десяткина Виктора Григорьевича "Иммобилизованные и рециклизуемые катализаторы R-BOX-Cu(OTf)<sub>2</sub> в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Разработка новых типов хиральных катализаторов асимметрического синтеза и изучение механизма их действия – одна из важнейших задач современной органической химии. Большой интерес к асимметрическому синтезу обусловлен как объективной логикой развития органической химии, так и требованиями фармацевтической промышленности, ориентирующейся на получение лекарственных препаратов в энантиомерно-чистом виде. Поэтому поиск простых и дешевых способов синтеза отдельных энантиомеров органических веществ становится необходимостью. В этом отношении наибольшие преимущества дает асимметрический катализ. Однако, несмотря на достигнутые успехи в данной области, остаётся нерешённым ряд практических и теоретических задач, главной из которых является многократное использование катализатора и его лёгкое отделение от продуктов реакции. Эффективным инструментом для решения этой задачи является иммобилизация лигандов/катализаторов на различные носители – мезопористые материалы, оксиды металлов, а также различные полимерные подложки.

Один из разделов каталитического асимметрического синтеза – асимметрическая реакция Фриделя-Крафтса и явился предметом интересов диссертанта. В качестве объекта исследования были выбраны индол и его производные, которые являются важными фармакофорами, входящими в состав многих биологически активных соединений, лекарственных препаратов, а также средств защиты растений.

Поэтому, нет никаких сомнений в том, что диссертационная работа Десяткина Виктора Григорьевича, посвященная созданию эффективных рециклизуемых каталитических систем на основе иммобилизованных на полимерные носители комплексов Cu(II) с бис(оксазолиновыми) лигандами для асимметрического алкилирования индолов по Фриделю-Крафтсу различными активированными алкенами, является современной и актуальной.

Диссертационная работа Десяткина В.Г. построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы.

Литературный обзор посвящен рассмотрению известных методов асимметрического C3-алкилирования индолов разнообразными активированными ненасыщенными соединениями, такими как алкилиденмалонаты, нитроалкены, ненасыщенные производные кетоэфиров, кетофосфонатов и кетонов, при катализе хиральными кислотами Льюиса и Брендстеда. Кроме того, во второй главе обзора проанализированы литературные данные по иммобилизации бис(оксазолиновых) лигандов и их комплексов на органические и неорганические носители. В целом литературный обзор дает исчерпывающее представление о современных подходах к синтезу функционально замещенных производных индола в энантимерно чистом виде, а также об имеющихся проблемах в данной области, связанных с многократным использованием дорогостоящих каталитических систем. Именно расширение возможностей этого подхода с использованием гетерогенного катализа и составляет основу синтетической части диссертационной работы.

Обсуждение результатов состоит из семи глав, каждая из которых посвящена отдельной проблеме. Так, для иммобилизации катализаторов на полимерные подложки была выбрана синтетическая стратегия, основанная на медь-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам, так называемая «click»-методология, предполагающая реакцию лигандов, содержащих тройную связь, с полимерными подложками, содержащими азидогруппы. Для ее реализации, первоначально (глава 3.1) были разработаны эффективные методы синтеза хиральных пропаргилзамещенных бис(оксазолиновых) лигандов (R-BOX типа, где R = Ph, *i*-Pr, *t*-Bu). Синтетическая последовательность включала конденсацию диметил- $\alpha$ -пропаргилмалоната с соответствующими хиральными аминспиртами с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточных дигидроксидаминов с помощью обработки последних тозилхлоридом в присутствии триэтиламина и диметиламинопиридина. Полученные таким образом монопропаргильные бисоксазолины были трансформированы с хорошими выходами в целевые R-BOX лиганды метилированием соответствующих литиевых производных.

Следующая глава (3.2) посвящена разработке подходящих полимерных подложек. Для этих целей были протестированы несколько подходов, основанных на синтезе азидосодержащих полимеров с помощью реакции метатезиса полимеризации с раскрытием цикла (ROMP), модификации известной смолы Меррифилда, PEG-модифицированного

латекса и мицеллообразующих сополимеров. В результате были отобраны несколько наиболее подходящих высокомолекулярных полимеров для последующей иммобилизации хиральных R-BOX лигандов и получения соответствующих комплексов с металлом.

Так, полученные пропаргилзамещенные (бис)оксазолины (R-BOX, где R = Ph, *i*-Pr и *t*-Bu) были привиты к смоле Меррифилда с помощью «click»-реакции с поли-4-азидометилстиролом (PS-N<sub>3</sub>). Контроль за ходом процесса осуществляли методом ИК-спектроскопии по исчезновению полосы поглощения азидогруппы при 2094 см<sup>-1</sup> и появлению полосы поглощения C=N при 1658 см<sup>-1</sup>. Далее иммобилизованный полимер обрабатывался трифлатом меди(II), приводя к образованию соответствующих комплексов PS-R-BOX·Cu(OTf)<sub>2</sub>, состав которых определялся методом масс-спектрометрии и элементным анализом. Полученные полимерные комплексы оказались устойчивы на воздухе и могут храниться без особых предосторожностей.

По аналогичной методике была проведена иммобилизация лигандов, содержащих Ph и *i*-Pr группы, на PEG-Latex и мицеллообразующий сополимер PEG-(StN<sub>3</sub>)<sub>5</sub>. Реакцией иммобилизованных лигандов PEG-Latex-R-BOX с Cu(OTf)<sub>2</sub> были получены соответствующие стабильные комплексы PEG-Latex-R-BOX·Cu(OTf)<sub>2</sub> (R = Ph, *i*-Pr). Комплексы PEG-(StN<sub>3</sub>)<sub>5</sub>-R-BOX (R = Ph, *i*Pr) с Cu(OTf)<sub>2</sub> получали *in situ* непосредственно перед реакцией.

Каталитическая активность полученных иммобилизованных комплексов исследовалась на модельной реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом. При этом были протестированы различные растворители, температурные режимы, концентрации катализаторов, а также изучено влияние триазольного цикла на протекание реакции Фриделя-Крафтса. В результате наибольшие химический (83%) и энантиомерный (92%) выходы продемонстрировал гетерогенный катализатор PS-*i*-Pr-BOX·Cu(OTf)<sub>2</sub>, иммобилизованный на смолу Меррифилда. Этот комплекс легко может быть выделен из реакционной смеси простым фильтрованием и после высушивания использован в следующих по крайней мере пяти циклах без потери энантиоселективности, что, безусловно, является существенным достижением настоящей работы.

Далее, для определения границ метода, активность найденного катализатора была исследована в серии реакций замещенных индолов с различными бензилиденмалонатами; при этом было изучено влияние заместителей в 5-м положении индольного ядра, 4-м положении фенильной группы олефина, а также N-метильной группы в индоле на ход гетерогенного процесса. Полученные результаты были проанализированы в сравнении с аналогичными реакциями, выполненными в гомогенных условиях и установлено, что они

являются вполне сравнимыми с сохранением тех же тенденций влияния заместителей на выходы и стереоселективность.

В реакциях индола с другими ненасыщенными субстратами, такими как метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом и метилтрифторпириват, данный гетерогенный катализатор оказался менее активным.

Поскольку известно, что соединения, содержащие фрагмент индола и 3,4-дигидрокумарина, представляют большой интерес для медицины, так как входят в состав многих биологически активных природных соединений, то несомненной авторской находкой является разработка реакций индолов и пирролов с кумаринами по Фриделю-Крафтсу, которая ранее не проводилась в асимметрическом варианте. Используя синтезированные в работе каталитические системы автору удалось достичь в ряде случаев отличной стереоселективности.

В целом работа Десяткина В.Г. выполнена на высоком экспериментальном уровне, хорошо оформлена, изложена четко и вполне аргументировано. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку они подтверждены данными всего арсенала современных физико-химических методов. Все полученные результаты обсуждаются с привлечением литературных данных, что свидетельствует о высокой научной квалификации диссертанта.

В работе отсутствуют серьезные недостатки, однако следующие вопросы, носящие в большей степени дискуссионный, методический характер, все же возникли:

1. В экспериментальной части отсутствуют данные по удельному вращению полученных (бис)оксазолидинов и сравнение их с литературными данными.
2. Неясно к какому из полученных диастереомеров относятся данные по энантиоселективности, приведенные в Таблице 18.
3. Отсутствуют данные по удельному вращению соединения 18e (продукт с кумарином), кроме того в автореферате выход данного продукта - следы, а в экспериментальной части диссертации он же составляет 57%.
4. Очень длинный список сокращений. Неужели нужно расшифровывать, что такое Me или Ph?
5. В начале литературного обзора для наглядности было бы уместно изобразить каталитический цикл асимметрической реакции Фриделя-Крафтса.

6. Непонятно, зачем нужно было выделять  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные имидазолилкетоны в отдельную главу (которая, к тому же, занимает полстраницы), если через одну страницу начинается глава про  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны.
7. Достаточно вольно оформлен список литературы, например, полностью отсутствуют подстрочные символы в названиях статей, ошибки в названии некоторых журналов.

Указанные замечания, однако, не принципиальны и не затрагивают основные положения и выводы диссертации. Диссертационная работа Десяткина В.Г. является законченным научным исследованием. По актуальности, новизне, объему, научной и практической ценности представленного исследования и полученных результатов диссертационная работа Десяткина В.Г. соответствует требованиям, установленным в п. 2 «Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утверждённого Ректором Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова от 27 октября 2016 года.

Считаю, что автор Десяткин В.Г. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – химия органических соединений.

Содержание автореферата и публикаций отражает основные положения диссертации.

Заведующий лабораторией экологической химии  
Института элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова (ИНЭОС РАН), д.х.н.

Подпись С.Н. Осипова заверяю:  
Ученый секретарь ИНЭОС РАН, д.х.н.



С.Н. Осипов

С.Е. Любимов

"25" октября 2017 г.