

ОТЗЫВ

на диссертационную работу Михаила Сергеевича Денисова «Соли имидазолия ряда абиетана, лупана и адамантана: Синтез и применение в катализе», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Полициклические ди- и тритерпеноиды, имея объемную структуру, порой причудливой конфигурации, и являясь индуктором хиральности, представляют собой привлекательные лиганды для металлокомплексных катализаторов, в первую очередь, асимметрического синтеза. Тем не менее, количество публикаций на эту тему весьма и весьма ограничено. Буквально несколько статей об использовании в этих целях производных абиетановых кислот, причем только фосфорсодержащих производных, и, может быть, я ошибаюсь, ни одного упоминания в литературе об использовании в металлокомплексном катализе асимметрических реакций тритерпеноидов. Поэтому диссертационная работа М.С.Денисова, посвященная использованию дегидроабиетиновой кислоты и бетулина в синтезе лигандов ННС(имидазол)-Pd-N(пиридин) катализаторов реакций кросс-сочетания, **безусловно актуальна.**

Теперь о том, что это за катализаторы. Это комплексы 4-х координированного палладия с пиридиниевым и имидазолиниевым лигандами, получаемыми из карбеновых производных 1,3-дизамещенных имидазолов, названных N-гетероциклическими карбенами (NHC). Первая публикация об их синтезе появилась в 1996 году (W.Herrmann et al., *Chem. Eur. J.*, 1996, 772). Сегодня это самые известные катализаторы реакции образования связей С-С – одной из центральных задач синтетической органической химии. Мировое признание ННС лигандов в гомогенном металлокомплексном катализе подтверждено Нобелевскими премиями по химии 2005 года (катализаторы Граббса 2-го поколения) и 2010 года (катализ реакций кросс-сочетания).

Известно, что эффективность каталитических металлокомплексных систем зависит от объема и конфигурации лигандов. Поэтому на протяжении последних десяти лет идет активный поиск оптимальных заместителей в имидазольном цикле. Синтезировано множество солей имидазолия, содержащих производные бензола, нафталина, терфенила, фенантрена, фенантролина и др. И вот в 2009 году появляется первая публикация об использовании в качестве заместителя в имидазолиниевом фрагменте тетрациклического дитерпеноида – метилового эфира дегидроабиетиновой кислоты. В 2011 году публикуются результаты использования для катализа реакции Судзуки-Миякуры *n*-бромтолуола с *n*-толилборной кислотой ННС лигандов, содержащих дегидроабиетиновый каркас. Они весьма хороши: конверсия исходных достигает 96%, выход продукта – 88%. Примерно такие же результаты были получены при катализе реакции Хека иодбензола с бутилакрилатом комплексами ННС(имидазол)-Pd-N(пиридин), содержащими в качестве лиганда лупановый каркас (*ЖОрХ*, 2012, 48, 701).

Ведущим автором этих работ был профессор В.А.Глушков, являющийся в настоящее время научным руководителем диссертанта. Поэтому понятно, что диссертационная работа М.С.Денисова является логичным и творческим продолжением поиска новых ННС лигандов на основе имидазола и терпеноидов, начатого профессором В.А.Глушковым в 2009 году (*ЖОрХ*, 2009, 45, 416). По уже отработанным методикам сначала синтезируются будущие алкилирующие агенты имидазолов. Это метиловые эфиры 12-хлорметил-, 12-изобутирил- и 12-бромацилдегидроабиетиновой кислоты (ДГАК), а также 30-бром-3,28-диацетоксилуп-20(29)-ен. В качестве гетероциклической компоненты будущего ННС лиганда выбираются 1- и 4-адамантилимидазолы, а также бензимидазол. Их алкилирование протекает гладко и, в принципе, предсказуемо, за исключением реакции имидазола и бензимидазола с 12-бромизобутирил-ДГАК в присутствии щелочи и ТВАВ. В случае имидазола с хорошим выходом (50%) образуется продукт N-алкилирования **24**, причем диссертант, меняя в реакционной смеси соотношение толуола и воды, смог добиться высокой

региоселективности: при соотношении толуол/вода 5:1 образование продукта С-алкилирования **25** не было зафиксировано. Алкилирование в этих же условиях бензимидазола привело к массе побочных продуктов, а продукт N-алкилирования **22** был выделен с выходом всего лишь 21%. Непонятно и следующее. Кватернизация амина **22** бензилбромидом привела к соответствующей имидазолиниевой соли **23** с выходом всего лишь 12%, тогда как при кватернизации в этих же условиях продукта N-алкилирования бензимидазола 30-бром-3,28-диацетоксилуп-20(29)-еном **29** реакцией с бензилбромидом соответствующая имидазолиниевая соль **32** была получена с выходом 66%.

Получив все запланированные имидазолиниевые соли с терпеноидными заместителями, диссертант приступил к синтезу целевых палладиевых комплексов. Диссертант пишет (стр. 74), что их не удалось закристаллизовать. То есть они были получены, но не в кристаллическом виде? Это, конечно, печально, но это не трагедия. Но почему же эти комплексы не описаны в экспериментальной части в том виде, в котором они получились – порошки, масла, аморфные вещества? Не понятно.

Квинтэссенция диссертация содержится в разделе 2.4, в котором описаны результаты испытания синтезированных солей имидазолия с терпеноидными заместителями в качестве предшественников ННС лигандов палладиевых комплексов, катализирующих реакции кросс-сочетания. Результаты производят очень хорошее впечатление. В реакции Соногаширы йодбензола с фенилацетиленом использование имидазолиниевых солей с дегидроабиетиновым и адамантильным каркасами позволило достигнуть 70%-й выход целевого продукта. Примечательной особенностью этой части работы является то, что имидазолиниевые соли с адамантильным каркасом у атома С(3) продемонстрировали лучший результат, чем их аналоги с адамантильным каркасом у атома азота. По всей видимости, причина в том, что первые из перечисленных лигандов имеют возможность координации с палладием не только по карбеновому атому углерода, но и по второму атому азота. Использование в реакции йодбензола с *n*-бутилакрилатом имидазолиниевых солей с одним и даже двумя дегидроабиетиновыми каркасами позволило получить продукт Хека с выходом 96%. Таким образом, на примере ряда производных природного метаболита дегидроабиетиновой кислоты впервые продемонстрирована перспективность использования терпеноидов в составе ННС лигандов – источников палладиевых комплексов, катализирующих реакции кросс-сочетания.

На этой мажорной ноте диссертационное исследование можно было бы и закончить. Однако диссертант его продлил. Не удовлетворившись тем, что палладиевые комплексы на основе имидазолиниевых солей с терпеноидными заместителями (так называемые PEPPSI-комплексы) не удалось получить в кристаллическом виде, М.С.Денисов синтезирует серию 1,3-дизамещенных имидазолиниевых солей, в которых одним из заместителей является адамантановый каркас, а другим – различные ароматические группы. Описанию этой части работы посвящен раздел 2.3 диссертации. Полученные предшественники ННС лигандов реакцией с хлоридом палладия (II) в присутствии пиридина и поташа были с весьма хорошими выходами (70-98%) превращены в целевые PEPPSI-комплексы. Особо отмечу, что диссертант разработал методику получения этих комплексов и весьма подробно (!) описал её в диссертации. Суть её в особом порядке смешивания реагентов и тщательном соблюдении температурного режима. Все полученные комплексы детально описаны в экспериментальной части. Естественно, далее диссертант изучает каталитическую способность полученных комплексов. Они хорошо катализируют реакцию Сузуки фенилборной кислоты с *n*-галогенотолуолами, обеспечивая 80-90% выходы соответствующих биариллов.

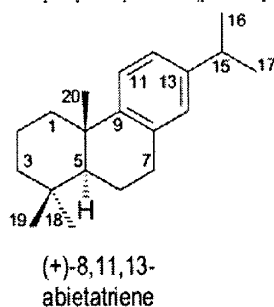
Я специально вынес в конец отзыва (чтобы не портить впечатления) комментарий по поводу отсутствия какой-либо каталитической активности в реакции Сузуки комплексов ННС(имидазол)-Pd-N(пиридин), полученных на основе имидазолиниевых производных бетулина **32** и **33** (стр. 90). На самом деле, это важный результат, потому что он позволяет сэкономить время химикам, ищущим новые компоненты ННС лигандов. Диссертант прав, полагая основной причиной отсутствия активности упомянутых комплексов излишнюю

громоздкость гидрофобного лупанового, а следовательно, и олеананового и урсанового углеводородных каркасов. По всей видимости, действительно, лучшие лиганды для металлокомплексных катализаторов в изопреноидном ряду следует искать среди моно- и дитерпеноидов.

По диссертационной работе имеются два замечания.

Во-первых. На протяжении всей диссертации соединения, содержащие дегидроабиетиновый каркас, названы неверно и, соответственно, входящие в их состав атомы пронумерованы не правильно. Причина в использовании неверной номенклатуры. Основой всех целевых соединений в диссертации, их наиболее «весомым» фрагментом, является терпеноидный каркас, и поэтому соединения должны называться по номенклатуре природных соединений, а не гетероциклических. В основе названий полициклических терпеноидов и стероидов лежит название их структуры-прародителя (parent structure). Для смоляных кислот и их производных прародителем является дитерпеноид абиетан. А конкретно для производных дегидроабиетиновой кислоты прародителем является дитерпеноид **8,11,13-абиеатриен**. Привожу соответствующую вырезку из монографии E. Breitmaier, *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2006.

Other abietane derivatives with benzenoid ring C are among the active substances in some well-known medicinal herbs. The parent hydrocarbon (-)-8,11,13-abietatriene occurs in the pine tree *Pinus pallasiana* (Pinaceae). (+)-Carnosolic acid and



Именно его и следует использовать при формировании названий и нумерации атомов производных дегидроабиетиновой кислоты, а не фенантрен. В этой связи удивительно, что все производные бетулина **28-33** названы в диссертации правильно, то есть за основу в их названии взят их родоначальник – тритерпеноид лупан.

Во-вторых. Нигде в диссертации автор не обосновывает свою абсолютную уверенность в том, что ацилирование метилового эфира дегидроабиетиновой кислоты всегда проходило по атому C(12), а не по атому C(14).

Сделанные замечания не влияют на мою высокую оценку диссертационной работы М.С.Денисова. И работа хороша, и он сам – химик высокой квалификации, причем как экспериментатор, так и теоретик. Им синтезировано более 60 новых соединений. Отмечу, что в ряде случаев он проявил похвальную экспериментальную вьедливость в стремлении получить более высокий выход или понять, почему что-то идет не так. Очень хорошее впечатление оставляет и теоретическая подготовка М.С.Денисова. На протяжении всей диссертационной работы он обсуждает механизмы катализа, влияние электронных факторов на активность ННС лигандов и т.д. и т.п. В том числе обсуждает структуру (молекулярную геометрию) палладиевых комплексов, анализируя, как влияет объем и конфигурация лигандов на доступность атома палладия, то есть на каталитическую активность комплексов (раздел 2.5 диссертации). Диссертация написана хорошим научным языком и богато иллюстрирована схемами и рисунками. Литературный обзор великолепен. Он охватывает все аспекты использования лигандов на основе N-гетероциклических карбенов в металлокомплексном катализе реакций кросс-сочетания, в нем приводится более 200

литературных источников, и это заслуживает публикации в каком-нибудь рейтинговом обзорном журнале. Центральное место в любой диссертации занимает эксперимент. В диссертации М.С.Денисова эксперимент описан подробнейшим образом как в экспериментальной части, так и (в допустимом объеме и в тех местах, где это желательно по контексту) в обсуждении результатов.

Подводя итог изложенному выше, считаю, что по своей научной новизне, практической значимости и объему полученных данных диссертационная работа Михаила Сергеевича Денисова соответствует пункту 9 и критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., а он сам заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт органической и физической
химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН
(420088, Казань, ул. Арбузова, 8),
доктор химических наук, профессор

Катаев Владимир Евгеньевич
тел. (843) 273-93-65
e-mail: kataev@iopc.ru

Катаев

Подпись <i>Катаева В.Е.</i>
ЗАВЕРЯЮ
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАНЦЕЛЯРИЕЙ <i>А.И. МИТРОФАНОВ</i>
«27» <i>сентября</i> 20 <i>16</i> г.

