

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Видяевой Елены Владимировны «ПРИРОДА ДЕЙСТВИЯ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ РЕАКЦИЙ АРИЛИРОВАНИЯ АЛКЕНОВ И ИНДОЛОВ, УСТАНОВЛЕННАЯ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СЕЛЕКТИВНОСТИ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия

Актуальность диссертационной работы Е.В. Видяевой, направленной на установление природы промежуточных соединений и механизма действия палладиевых катализаторов в реакциях арилирования алкенов и индолов, определяется, прежде всего, теми широкими синтетическими возможностями, которые открывают реакции кросс-сочетания. Нобелевский комитет в обосновании Премии по химии 2010г. отметил, что работы в этой области направлены на разработку «новых, более эффективных путей связывания атомов углерода для синтеза сложных молекул, которые могут сделать лучше нашу повседневную жизнь». Действительно палладиевые катализаторы и реакции кросс-сочетания позволяют получать разнообразные продукты тонкого органического синтеза, новые материалы широкого назначения, включая, лекарства, аналоги природных соединений и др. Создание новых катализаторов с заданными свойствами для тонкого органического синтеза и практического применения является важнейшим направлением на стыке современной науки и технологии. Основной проблемой на пути получения сложных молекул из более простых остается повышение селективности процессов по отношению к целевым продуктам кросс-сочетания. Ее решение возможно только на основании детального знания механизма процесса и роли разных форм катализатора в активации реагентов. В данном случае это является весьма трудной и до сих пор полностью нерешенной задачей в виду сложности и многостадийности самого химического синтеза, а также многообразия тех состояний, в которых катализатор существует в условиях реакций, включая гомогенные и гетерогенные, нейтральные и заряженные, атомарные, молекулярные, кластерные и наноразмерные формы, что теперь принято называть каталитическим «коктейлем». Понятно, что решение этой задачи, имеющей огромную научную и практическую значимость, должно основываться на фундаментальных знаниях и разработке принципиально новых подходов к получению этих знаний. Надо отметить, что работы с применением физико-химических подходов к анализу сложных органических процессов остаются пока достаточно редкими. Проведенные автором исследования убедительно демонстрируют перспективность такого

подхода. Оригинальный кинетический метод, основанный на анализе дифференциальной селективности конкурентных процессов, оказался мощным инструментом на пути поиска активных каталитических форм и, соответственно, условий эффективного использования катализаторов. Успешное применение развитого в работе подхода позволило автору убедительно доказать анионный характер активных каталитических форм и установить характер основных стадий в реакциях Мицороки-Хека и прямого арилирования индолов в условиях многомаршрутного катализа. Это является значимым результатом диссертационной работы, определяющим ее **новизну, научную и практическую значимость**. Данная работа является прекрасным примером того, как следует применять кинетические методы в исследовании сложных процессов. Причем автор сознательно усложняет анализируемую систему, добавляя второй «конкурирующий» за катализатор реагент, однако это позволяет упростить анализ полученных результатов, введя понятие «фазовых траекторий». Хочется отметить весьма необычную для экспериментальных исследований постановку работы. Автор вначале анализирует ситуацию с точки зрения проявления возможных кинетических эффектов, намечает план исследований, определяет набор реагентов и варьируемых параметров процесса, а затем целенаправленно проводит эксперимент и получает необходимые знания. При этом большое внимание уделяется анализу возможных ошибок в трактовке полученных данных и поиску наиболее обоснованных решений. Так, например, автор учитывает, что совпадение фазовых траекторий возможно не только в случае неизменности природы активных комплексов, но и в случае слабой зависимости констант скоростей элементарных стадий, определяющих величину дифференциальной селективности, от варьируемых параметров. Такой подход к работе гарантирует **достоверность** выявленных физико-химических закономерностей каталитических процессов. Нужно отметить еще один важный аспект работы – ее **методологическое значение**. Метод, основанный на измерении и анализе дифференциальной селективности конкурирующих реакций, может быть рекомендован к использованию в учебных курсах по физической химии в разделе практической химической кинетики.

Структура работы, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Представленная работа содержит список сокращений; введение; три главы, включающие литературный обзор, результаты и обсуждение, а также экспериментальную часть; выводы и список литературы. Общий объем диссертации 155 страниц машинописного текста, включая 58 схем, 26 рисунков, список цитируемой литературы содержит 141 наименование.

Во введении показана актуальность проблемы установления ключевых стадий и активных каталитических форм в реакциях Мицороки-Хека и прямого арилирования индолов и предложен оригинальный метод ее решения путем исследования закономерностей дифференциальной селективности в условиях конкурирующих реакций. Обоснована научная новизна физико-химического подхода к анализу закономерностей процессов кросс-сочетания, имеющих огромную практическую значимость, проведен выбор объектов исследования и сформулированы цель и основные задачи работы.

Литературный обзор (Глава 1) автор справедливо посвящает анализу имеющихся гипотез о природе активных центров и механизмах реакций кросс-сочетания, включая родственный процесс прямого арилирования. Из проведенного анализа следует, что интерес к реакциям кросс-сочетания не ослабевает, а только усиливается. Однако большинство исследований имеет чисто синтетическую направленность, а вопросы о природе активных форм катализаторов и механизмах их действия в связи с отсутствием надежных физико-химических исследований остаются пока дискуссионными. Отсутствие достоверных знаний о механизмах процессов затрудняет научно-обоснованный подбор каталитических систем. Критический обзор литературных данных позволил автору сформулировать цель и основные задачи диссертационной работы, выбрать круг объектов и условий проведения экспериментов.

Основные результаты работы и их обсуждение приведены в Главе 2, здесь автор прежде всего (Раздел 2.1) дает обоснование и показывает перспективы использования развиваемого подхода. В отличие от общепринятых кинетических исследований временных зависимостей, Е.В. Видяева предлагает для установления природы каталитически активных форм палладия анализировать дифференциальную селективность конкурирующих процессов и использовать для этого фазовые траектории, представляющие собой зависимости выходов продуктов двух реакций друг от друга. Этот метод успешно применен для установления природы каталитически активных соединений в модифицированной реакции Мицороки-Хека. Выбранное автором в качестве модельной реакции сочетание алкенов с ангидридами ароматических кислот представляется более перспективным в сравнении с традиционной реакцией Мицороки-Хека с участием алкенов и арилгалогенидов. Сделанный автором вывод об анионном характере активных частиц палладия в виде растворенных комплексов палладия или закрепленных на поверхности коллоидных частиц выглядит очень убедительным. Весьма интересными представляются данные об уменьшении каталитической активности при переходе от «безлигандных» к фосфинсодержащим системам при сохранении

дифференциальной селективности, что указывает на единую природу каталитически активных комплексов Pd(0), не содержащих фосфиновых лигандов, в стадии окислительного присоединения. Однако оказалось, что в стадии внедрения алкена фосфиновый лиганд входит в состав π -комплексов палладия, определяющих региоселективность. Представленные в этом разделе данные наглядно демонстрируют преимущества используемого подхода, а важным обоснованием его применимости является совпадение фазовых траекторий C2- и C3-арилированных индолов в конкурентных и неконкурентных условиях, указывающее на отсутствие влияния второго индола на формирование активных частиц.

В следующем Разделе 2.2 этот проверенный на других процессах подход впервые применен к анализу закономерностей прямого арилирования индолов арилгалогенидами для получения надежной информации о характере стадий каталитического цикла. Для этого автором, прежде всего, получены кинетические уравнения, описывающие дифференциальную селективность для возможных схем каталитического цикла, и определен план серии экспериментов с варьированием природы и концентрации реагентов и вводимых добавок для установления обратимости стадии окислительного присоединения. Еще одним убедительным доказательством правильности развиваемого подхода становится обнаруженная экспериментально линейная зависимость дифференциальной селективности от отношения концентраций конкурирующих субстратов, предсказанная автором на основе рассмотрения возможных вариантов сопряжения обратимых и необратимых стадий каталитического цикла. В этой части работы сделано важное заключение об общности механизмов и применимости развиваемых подходов для прямого арилирования субстратов разной природы, включая гетероатомные. На основании совпадения фазовых траекторий при изменении природы и концентрации общего реагента – индола сделан вывод о необратимости стадии окислительного присоединения арилгалогенидов, справедливый для двух возможных механизмов процесса, а независимость величины дифференциальной селективности от концентрации и природы арилгалогенида свидетельствует о наличии еще как минимум одной необратимой стадии в каталитическом цикле, протекающей между стадиями с участием индолов и общего реагента арилгалогенида. Полный анализ закономерностей дифференциальной селективности конкурентных и неконкурентных реакций индолов показал, что стадия окислительного присоединения в прямом арилировании арилидами является необратимой, в то время как параллельное образование C2- и C3-арилированных индолов обратимо и протекает по маршруту электрофильного замещения в индоле. И наконец, несомненным достижением работы является доказательство быстрого протекания стадии активации арилгалогенидов, основанное на ускорении превращения менее

активного субстрата после расходования более реакционноспособного. Отсюда следует вывод, имеющий фундаментальное и прикладное значение о том, что основная часть палладия находится в условиях процесса в виде интермедиатов Pd(II), что делает возможным успешное применение в превращениях малореакционноспособных арилгалогенидов «безлигандных» каталитических систем и позволяет уйти от проблемы поиска лигандов, стабилизирующих интермедиаты Pd(0). Тут опять мы видим яркий пример того, как многофакторный кинетический анализ возможных маршрутов сложного процесса позволяет ответить на вопросы, решение которых другими методами остается показатрудненным. Полученные результаты свидетельствуют об успешном решении основной задачи работы.

Экспериментальное описание проделанной работы вынесено в заключительную Главу 3, оно содержит необходимые сведения об использованных реактивах с указанием их предподготовки, описание методов исследования, методик проведения каталитических экспериментов и анализа продуктов реакций.

Обоснованность научных положений и выводов работы следует из хорошо продуманного экспериментального исследования, выполненного с применением набора физико-химических методов анализа, включая ГЖХ, хромато-масс-спектрометрию, УФ-спектроскопию. Здесь важно еще раз отметить, что экспериментальной работе предшествовал детальный кинетический анализ систем, позволяющий определить условия применимости метода дифференциальной селективности с учетом возможных ошибок в трактовке данных, целенаправленно подобрать пары конкурирующих субстратов и определить факторы, изменение которых даст достоверную информацию о механизме процессов. Квалифицированное обсуждение соответствия полученных результатов прогнозируемым кинетическим закономерностям обеспечивает достоверность основных положений и выводов работы. Основное содержание работы изложено в 11 публикациях, в том числе в 4 статьях в журналах, входящих перечень рецензируемых научных изданий Минобрнауки России и индексируемых базой Web of Science (из них 2 – в журнале первого квартиля (Q1)). Материалы работы представлены на российских и международных конференциях. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Однако следует отметить следующие недостатки работы и изложения материала:

1. В первую очередь это касается списка цитированной литературы, в нем не выдержан единый стиль приведения данных о публикациях, и, что самое досадное, очень

ограниченно представлены работы наших соотечественников, внесших значительный вклад в развитие данной области, И.П. Белецкой и В.П. Ананикова.

2. Автор недостаточное внимание уделяет описанию эксперимента, так в автореферате указание на каталитическую систему и условия процесса содержится только в схемах реакций. В диссертации эксперимент описан несколько подробнее, но, например, результаты УФ-спектроскопического мониторинга реакции (вывод 4) здесь тоже отсутствуют. Остается непонятным, как автор оценивал каталитическую активность, хотя эта величина, наряду с основными понятиями дифференциальной селективности и фазовых траекторий, используется при обсуждении результатов.
3. Сильной чертой работы Е.В. Видяевой, как уже отмечалось выше, является всесторонний анализ возможных ошибок и неоднозначностей в трактовке полученных данных. Однако такой анализ и выводы о совпадении или несовпадении фазовых траекторий были бы убедительнее, если бы автор указывал погрешности в определении количественных характеристик процессов, вытекающих, в первую очередь, из ошибок экспериментального определения концентраций продуктов и отклонений в условиях проведения процессов.
4. Поскольку ключевой момент работы связан с анализом природы активных интермедиатов в катализируемых палладием процессах, было бы весьма полезно привести хотя бы некоторые примеры основных временных характеристик процессов, таких как конверсия реагентов и селективность по продуктам кросс- и гомосочетания, и их температурные зависимости. Это бы обосновало выбор условий проведения реакций и позволило получить некоторую дополнительную информацию, например, из формы кинетических кривых.
5. На основании полученных результатов о влиянии природы катиона на дифференциальную селективность реакции Мицороки-Хека с ангидридами кислот автор делает вывод об участии в ключевых стадиях катализа катион-анионных комплексов палладия в виде тесных ионных пар. В этом случае, по-видимому, скорость реакции должна быть чувствительна к полярности среды. К сожалению, в работе это не обсуждается.
6. Работа написана хорошим языком, в ней очень редко встречаются орфографические и стилистические ошибки. Однако хотелось бы дать несколько чисто редакционных советов – не использовать не вполне конкретные понятия, такие как «практически необратимы» или «степень обратимости», либо дать соответствующие пояснения, и лишний раз не употреблять слова «было» (лучше просто показано...) и «реакция», когда достаточно сказать - прямое арилирование.

Сделанные замечания носят скорее рекомендательный характер, не влияют на высокую оценку полученных соискателем результатов и не снижают научной и практической значимости работы. В целом, работа является актуальной и представляет значительный интерес для решения проблемы повышения эффективности получения ценных продуктов путем кросс-сочетания фрагментов органических молекул на основе знания физико-химических закономерностей процессов. Результаты работы имеют значение, выходящее за рамки данного исследования, они расширяют фундаментальные знания о механизме действия сложных каталитических систем (каталитического «коктейля») и являются прекрасной иллюстрацией уникальных возможностей применения кинетических подходов к анализу сложных органических реакций, базирующихся на знании дифференциальной селективности конкурирующих процессов. Это отличает предложенный подход от традиционных методов оценки каталитической активности на основе скоростей процессов.

Заключение о соответствии диссертации установленным критериям.

Критический анализ представленной диссертации **«ПРИРОДА ДЕЙСТВИЯ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ РЕАКЦИЙ АРИЛИРОВАНИЯ АЛКЕНОВ И ИНДОЛОВ, УСТАНОВЛЕННАЯ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СЕЛЕКТИВНОСТИ»** как квалификационной работы показывает, что поставленная задача успешно решена. Доказана единая природа активного Pd комплекса в «безлигандных» и фосфинсодержащих катализаторах в реакциях Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот и прямом арилировании индола арилгалогенидами. Путем анализа закономерностей дифференциальной селективности определен характер ключевых стадий каталитического цикла прямого арилирования индолов.

Диссертация является завершенным научным исследованием в актуальной области, автором получен достаточный объем новых результатов, имеющих научную и практическую значимость. Это подтверждают опубликованные статьи и апробация работы на российских и международных конференциях. Опубликованные работы и автореферат диссертации полностью отражают содержание и выводы работы. Тема и содержание диссертации Видяевой Е.В. соответствуют паспорту специальности 02.00.04 – Физическая химия.

На основании вышеизложенного считаю, что по своей актуальности, новизне, научной и практической значимости диссертационная работа **«Природа действия каталитических**

систем реакций арилирования алкенов и индолов, установленная на основании анализа закономерностей дифференциальной селективности» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, отраженным в пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 01 октября 2018 г., а ее автор **Видяева Елена Владимировна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия».

Официальный оппонент

доктор химических наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник кафедры химической кинетики химического факультета, ФГБОУВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ростовщикова Татьяна Николаевна

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, 1; (495) 939-10-00;

info@rector.msu.ru; www.msu.ru

Адрес электронной почты: rtn@kinet.chem.msu.ru

Телефон: 8(495)9393498

Декан химического факультета МГУ

Чл.-корр. РАН, профессор

« 01 » декабря 2020 г.



Калмыков С.Н.