

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Анкудинова Никиты Михайловича

«Хиральные диеновые комплексы родия: синтез и катализ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.8. – «Химия элементоорганических соединений».

Асимметрический синтез занимает одно из центральных мест в органической и металлоорганической химии в последние десятилетия, поскольку большая часть лекарственных средств и подавляющее большинство природных соединений являются оптически активными молекулами, причем их физиологические свойства нередко принципиально зависят от абсолютной конфигурации энантиомера. Поэтому разработка новых методов асимметрического синтеза известных биоактивных соединений, подходов к ранее неопианным структурным аналогам природных соединений и синтетических лекарственных средств является чрезвычайно важной и актуальной задачей, для решения которой требуются соответствующие хиральные катализаторы, позволяющие превращать оптически неактивные или рацемические исходные соединения в оптически активные продукты. Именно этому посвящена данная работа.

Диссертационная работа Н. М. Анкудинова написана в традиционном стиле, изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, списка сокращений, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 194 ссылки.

Литературный обзор состоит из четырех разделов: в трёх обсуждаются синтез и особенности строения биядерных комплексов родия(II) (раздел 1), циклопентадиенильных комплексов родия(III) (раздел 2), диеновых комплексов родия(I) (раздел 3), четвёртый посвящён сравнению различных комплексов родия в связи с их использованием в химии донорно-акцепторных диазосоединений. Литературный обзор дает хорошее представление о достижениях в обсуждаемой области химии, в целом написан хорошим языком.

Обсуждение полученных результатов включает восемь разделов. Первый посвящен синтезу диеновых лигандов. Во втором обсуждается выбор вспомогательного хирального лиганда. Для этого автором были проведены квантово-химические расчеты комплексов двух энантиомеров тетрафторди(*трет*-бутил)барреленовых комплексов родия(I) с восемью модельными бидентатными хиральными лигандами. Проведенные расчеты показали, что для некоторых лигандов энергии связывания двух энантиомеров почти не отличаются, а следовательно, - эти лиганды не могут быть эффективны в асимметрическом синтезе, в ряде случаев это различие весьма умеренно, а в некоторых случаях оно

достаточно велико, чтобы ожидать высокой энантиоселективности в реакциях с использованием соответствующих комплексов. Анализ легкости получения соответствующих комплексов и устойчивости их родиевых комплексов позволил выбрать наиболее перспективный лиганд, который и был использован в дальнейших исследованиях. Эта часть диссертационной работы, хотя и занимает немного места, является, по моему мнению, ключевой для успешной реализации всего подхода.

В третьем разделе описан синтез серии хиральных комплексов родия(I), успешное разделение диастереомерных комплексов с последующим удалением вспомогательного хирального лиганда и получением целевых хиральных диеновых комплексов родия(I). Получены целевые хиральные комплексы в оптически чистом виде для субстратов, содержащих в диеновом фрагменте изопропильные или *трет*-бутильные группы.

Четвертый раздел посвящен использованию полученных тетрафторбарреленовых комплексов родия(I) в асимметрическом синтезе (автор пишет «в асимметрическом катализе»). Показано, что полученные катализаторы позволяют осуществлять внедрение *трет*-бутиловых эфиров арилдиазоуксусных кислот по связи В-Н с высоким выходом и энантиомерным избытком от 91 до 99% и по связи Si-H с энантиомерным избытком от 91 до 99%. Напротив, внедрение этих диазосоединений по связи N-H протекает с невысоким выходом, а энантиомерный избыток продукта варьируется от 0 до 72%.

В пятом разделе предложен подход к асимметрическому синтезу с использованием полученных рацемических комплексов родия и «хирального яда». Для этого с помощью расчетов методом DFT были изучены потенциальные «хиральные яды» и выбран наиболее перспективный из них. Показано, что описанное в предыдущем разделе внедрение арилдиазоацетата по связи В-Н протекает в этих условиях с высоким выходом и энантиомерным избытком вплоть до 96% (в случае наиболее удачного «яда»). Применение данного подхода к асимметрическому циклопропанированию позволило автору получить широкий круг донорно-акцепторных циклопропанов с достаточно высокими, а в некоторых случаях с превосходными значениями *ee*. Это очень важный результат, поскольку синтез таких оптически активных циклопропанов представляет собой сложную задачу, не решенную для большинства представителей этого класса соединений.

В шестом разделе автор предлагает механистическую картину для описания полученных результатов. Хотя я не во всем согласен с предложенным описанием, этот вопрос всегда будет дискуссионным, поскольку надежно доказать механизм какой-либо реакции невозможно, можно лишь надежно отвергнуть некоторые альтернативные механизмы. Хотелось бы только более аккуратного отношения к используемым терминам. В частности, автор пишет, что реакция с «соединениями, содержащими связь В-Н или Si-

Н, протекает через нуклеофильную атаку гидрида по атому углерода, после чего следует согласованное (но, как предполагается, асинхронное) образование связи С-В или С-Si», однако на схеме приводит механизм согласованного внедрения карбенового комплекса родия по связи С-Н с разной степенью (асинхронностью) образования связей С-Н и С-М в переходном состоянии.

В разделе 7 обсуждается роль нековалентных взаимодействий в определении стереоселективности реакции, а раздел 8 посвящен диастересселективному синтезу комплексов родия с бензохинонами и исследованию их свойств.

Экспериментальная часть диссертационной работы составляет 66 страниц текста и содержит основную информацию о впервые синтезированных соединениях. Простые соединения охарактеризованы спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК спектрами, данными элементного анализа, для оптически активных соединений приведены углы вращения плоскополяризованного света. Структура ряда соединений однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа.

Материалы диссертации опубликованы в 3 статьях в журналах Q1, индексируемых системами Web of Science и Scopus, а также в 3 тезисах докладов на российских конференциях. Автореферат и научные публикации полно отражают содержание диссертации.

Замечания.

- А.** При обсуждении теоретической значимости работы автор утверждает, что «при помощи квантово-механических расчетов показано, что бензохиноновые производные родия(I) по своим электронным свойствам существенно отличаются от известных диеновых аналогов.» С моей точки зрения, это отличие даже не требуется доказывать, оно очевидно, как то что «Волга впадает в Каспийское море». Действительно, в выводах этот тезис отсутствует.
- Б.** В работе имеется некоторое количество опечаток, мелких ошибок, жаргонных (например, «стерика», «трифлирование») и неудачных выражений (например, «также исследовались в будущем»). Из серьезных замечаний можно отметить следующие:
- утверждение о «стереоспецифической химии диазосоединений», хотя речь может идти только о стереоселективности, т.к. стереоспецифичными реакциями являются такие, которые по своему механизму могут образовать только один стереоизомер продукта, а в целом о Rh-катализируемых реакциях диазосоединений этого сказать нельзя;
 - описание амидных комплексов родия как «(карбок)имидатных», хотя в последних на атоме кислорода должен находиться заместитель;

- «3-(2,4-диметил)-пентильную сложноэфирную группу» - это название не соответствует рекомендациям ИЮПАК, понять, что имеется в виду 2,4-диметилпентан-3-ил удастся далеко не сразу;

- *N*-Виниламины, -амиды и -имиды неоднократно называются «*N*-виниловыми алкенами»;

- шкалу нуклеофильность Майра (Н. Мауг, Германия) автор почему-то называет шкалой «Майера».

В. на с. 63 и далее для димеров **C5** используются термины «гомохиральный» и «гетерохиральный», вызывающие вопросы. Думается, было бы уместнее использовать термины, применяемые в сходных ситуациях для «обычных» симметричных молекул с двумя стереоцентрами – «*dl*-форма» и «*мезо*-форма»; при описании «гетерохирального» комплекса указано 4 стереодескриптора, хотя их, как и у «гомохиральных комплексов», должно быть только два: один *R*-, один *S*-.

Г. При обсуждении разделения энантимеров соединения **C5** указано, что в качестве исходного брали соответствующие рацематы. В то же время говорится, что **C5c** и **C5d** существуют в виде смеси *dl*- и *мезо*-формы. Из текста (и из экспериментальной части) неясно, брали ли эти соединения в виде смеси диастереомеров или же один выделенный рацемат. По-видимому, смесь. В таком случае было бы уместно подчеркнуть, что даже использование смеси диастереомеров позволяет получать в конце короткой цепочки единственный энантиомер.

Д. Представление ряда структур на схемах, посвященных обсуждению механизмов изученных реакций, кажется неудачным. Так, из структуры интермедиата **IM1** на схеме 19 совершенно непонятно, почему внедрение по связям В-Н и Si-H, с одной стороны, и N-H, с другой, приводит к образованию стереоцентра с противоположной абсолютной конфигурацией. Структуры на рис. 12 также могли бы быть нарисованы лучше, чтобы было понятно, почему атака нуклеофила (например, атома азота) «сверху», которой препятствует только С-Н фрагмент баррелена протекать не может, а атака «снизу», которой препятствует атом хлора с тремя неподеленными парами электронов, затруднения не вызывает.

Указанные замечания не снижают, однако, общего очень хорошего впечатления от данной квалификационной работы.

Таким образом, диссертационная работа Н.М. Анкудинова «Хиральные диеновые комплексы родия: синтез и катализ», по объему выполненных исследований, актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости соответствует требованиям, изложенным в п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 в действующей редакции, а её автор –

Анкудинов Никита Михайлович – заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.8. – «химия элементоорганических соединений».

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 02.00.03 – органическая химия), доцент
заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук»

12.05.2023

Тел.: +7-499-137-7098; e-mail: trush@ioc.ac.ru



Трушков Игорь Викторович

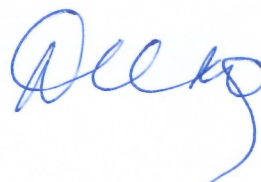
Адрес места работы:

119334, Москва, Ленинский пр., 47. Телефон: +7 499 137-29-44; Факс: +7 499 135-53-28.

E-mail: secretary@ioc.ac.ru; <https://zioc.ru>

Подпись Трушкова Игоря Викторовича удостоверяю.

Зам. директора ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН
член-корреспондент РАН, д.х.н., проф.



А.Д. Дильман