

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

**Хромовой Ольги Викторовны: «Синтез, модификация, исследование каталитической активности и стереодифференцирующей способности хиральных комплексов Со(III)»**

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности:

*1.4.3 – органическая химия (химические науки)*

*1.4.8 – химия элементоорганических соединений (химические науки)*

Создание новых каталитических методов хемо- и стереоселективной модификации органических соединений имеет большое практическое значение для развития тонкого органического синтеза – в первую очередь, в целях получения фармпрепаратов, агрехимиков и иных биологически активных соединений. Это влечёт за собой необходимость разработки методов синтеза эффективных катализаторов. Многие стереоселективные превращения катализируются хиральными металлокомплексами, в том числе “хиральных-на-металле” – то есть такими, в которых центральный атом сам является стереогенным центром. В большинстве случаев центральный атом входит в состав каталитически активного центра, а знак хиральности на металле может оказывать определяющее влияние на стереоселективность каталитического процесса.

Другой распространённый подход подразумевает использование для стереоселективных превращений органических молекул – органокатализаторов. Это направление, достаточно активно развивавшееся в последние полвека, приобрело особую популярность в XXI веке. Соискателем же был выбран нестандартный путь, призванный соединить в себе достоинства обоих перечисленных подходов: так, работа посвящена каталитически активным хиральным комплексам кобальта, активные центры которых, однако, не включают в себя центральный атом, а локализованы в структуре органических лигандов. Такие каталитически активные комплексы названы в работе «металл-темплатными катализаторами». Этот подход, в частности, позволил исследовать опосредованный эффект хиральности-на-металле на каталитическую активность и стереохимический выход катализируемых лигандным окружением реакций на ряде каталитических процессов.

Однако прежде всего хотелось бы отметить синтетические достижения автора, которым были разработаны методики получения хиральных-на-металле октаэдрических (бис-лигандных) комплексов кобальта с хиральными же лигандами – несимметричными тридентатными моно-Шиффовыми основаниями, производными салицилового альдегида и хирального 1,2-диамина. В частности, были разработаны синтетические подходы к получению значимых количеств меньших  $\Delta$ -диастереомеров комплексов кобальта. Было показано, что образование меньшего диастереомера является кинетически контролируемым, и подобраны условия, позволяющие максимизировать его выход. Также были отработаны методики пост-синтетической

функционализации полученных галогензамещённых комплексов с помощью реакции Сузуки-сочетания.

Была исследована катализическая активность полученных комплексов в ряде катализических реакций: асимметрического присоединения по Михаэлю, эпоксидирования халкона, цианосилирования бензальдегида. Получены умеренные величины асимметрической индукции, достигающие в ряде случаев 55-58 % ee. Существенно, что различные ( $\Lambda$  и  $\Delta$ ) диастереомеры комплексов кобальта, даже содержащие лиганды с одним и тем же знаком хиральности ( $R,R$ ), давали различные энантиомеры продуктов. Это свидетельствует об определяющей роли хиральности-на-металле на асимметрическую индукцию, несмотря на то, что металл не входит в состав активных центров.

Также, автором продемонстрированы иные возможные области применения диастереомерных комплексов кобальта – в качестве хиральных вольтамперометрических сенсоров и строительных блоков для синтеза металлоорганических координационных полимеров. Эти части диссертационного исследования менее разработаны, скорее обозначены, однако предложенные подходы представляют несомненный интерес.

Диссертационная работа О. В. Хромовой состоит из введения, двух глав, экспериментальной части, выводов, списка публикаций автора по теме работы и списка использованной литературы. Работа изложена на 147 страницах, содержит 36 рисунков, 14 схем, 13 таблиц. Библиографический список цитируемой литературы включает 122 наименования.

Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу данных по синтезу, строению, реакционной способности (в том числе в энантиоселективном катализе) октаэдрических хиральных-на-металле комплексов. Литературный обзор даёт достаточно ясное представление об исследуемой области органической химии и химии элементоорганических соединений.

Во второй главе диссертации приводятся и обсуждаются полученные автором экспериментальные результаты: синтез октаэдрических хиральных-на-металле комплексов кобальта, их пост-синтетическая модификация, исследование их реакционной способности в асимметрических катализических процессах, а также иные области применения.

В экспериментальной части описаны методики синтеза используемых в работе органических лигандов, металлокомплексов, а также проведения модельных катализических реакций. Перечислены применённые в работе физические и аналитические методы, описаны соответствующие методики. В целом, экспериментальная часть даёт необходимую информацию об используемых в работе экспериментальных методах и подходах.

Новизна полученных результатов заключается в том, что соискателем разработан общий метод синтеза хиральных-на-металле комплексов кобальта с N,N,O-донорными хиральными лигандами рассматриваемого типа, а также метод пост-синтетической модификации, открывающий дополнительные возможности управления

реакционной способностью. Также, предложено использование синтезированных комплексов в качестве энантиоселективных селекторов вольтамперометрических сенсоров. Полученные данные обладают высокой теоретической значимостью для синтетической органической химии, химии координационных и элементоорганических соединений и асимметрического катализа. Предложенные общие методы синтеза хиральных металлокомплексных темплатных органокатализаторов, а также принципиальная возможность их использования в качестве хиральных сенсоров могут представлять и практическую ценность для названных областей знания.

Хотелось бы отметить важное синтетическое достижение автора, которому удалось разработать общий метод получения диастереомерных хиральных-на-металле комплексов кобальта(III) с хиральными тридентатными N,N,O-донорными лигандами. В частности, для ряда комплексов, для которых ранее были известны только А-диастереомеры, в работе были получены, выделены и охарактеризованы ранее не описанные Δ-изомеры.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации О. В. Хромовой, обеспечена большим объёмом непротиворечивого экспериментального материала, квалифицированным использованием физико-химических методов исследования, апробацией результатов работы на большом числе научных мероприятий. Выводы в достаточной мере отражают основное содержание работы. Достоверность выводов диссертации сомнений не вызывает.

Вместе с тем, имеется ряд замечаний к тексту диссертации.

1. Замечания к оглавлению. Неясно назначение заголовка «Заключение» на стр. 131: этот раздел не наполнен. Сразу под заголовком «Заключение» имеется заголовок «Выводы», за которым и следуют выводы. В то же время заголовок «Выводы» в оглавлении отсутствует.
2. Замечания к экспериментальной части. Так,
  - Отсутствует описание метода, с помощью которого проводились квантовохимические расчёты комплексов Со(III) с координированным субстратом (на стр. 73-74 лишь указано, кем были проведены эти расчёты). Читателям было бы желательно иметь представление об использованном методе, поскольку абсолютная погрешность термохимических DFT расчётов, в зависимости от метода, может кратно превышать найденную разницу в энергиях сравниваемых аддуктов в 1.3 кал/моль. Аналогичные замечания имеются к расчётам, выполненным для координации аминокислот к комплексам кобальта на стр. 82-86.
  - Также, не указана модель ВЭЖХ хроматографа; не приведены таблицы с кристаллографическими данными для рентгеноструктурно охарактеризованных комплексных соединений.
  - Не вполне понятно, как именно проводили иммобилизацию комплексов А(R,R)-A(15) и Δ(S,S)-A(15): отсутствует описание того, каким образом

- отмывали углеродный носитель от избытка металлокомплекса. Контролировалось ли отсутствие кобальта в промывочных растворах?
3. Раздел 2.3.5: говорится гидролизе до кислоты сложноэфирных групп комплекса  $\Delta(R,R)\text{-A}(18)$  (Табл. 5, опыт 4), однако в указанной строке Табл. 5 речь идёт о метокси-производных, а не о производных со сложноэфирными группами. По-видимому, в действительности в разделе 2.3.5 имелся в виду комплекс  $\Delta(R,R)\text{-A}(19)$  (Табл. 5, опыт 5). Эта неточность перекочевала и в вывод 2.
  4. Стр. 53, «...заместители в лигандной оболочке комплексов...влияют на растворимость, так, например, растворимость комплексов увеличивается в ряду галогенов  $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ , вне зависимости от конфигурации. А увеличение количества галогенов в салицилиденовом фрагменте...приводит к ухудшению растворимости комплексов...» Здесь непонятно, что имеется в виду под «заместителями в лигандной оболочке комплексов»? Заместители во внутренней или внешней сфере? И об увеличении растворимости в растворителях какого типа (протонные, аprotонные) идёт речь?
  5. Оппонент не готов в полной мере разделить оптимизм авторов относительно части работы, посвящённой изучению пост-синтетической модификации комплексов кобальта с помощью реакции Сузуки сочетания с введением арильных заместителей. Выходы при такой модификации весьма умеренные, к тому же ситуация усложняется частичной или даже полной эпимеризацией комплексов Со. В то же время, насколько можно судить, сравнение со стандартным подходом (т.е. основанным на использовании Сузуки-модифицированных лигандов) для темплатного синтеза комплексов не проводилось и таким образом на основе текста диссертации сделать обоснованное заключение о практической эффективности пост-синтетического подхода не представляется возможным.
  6. Замечания по перспективам дальнейшей разработки. На взгляд оппонента, автор несколько забегает вперёд в части перспектив создания МОКП на основе комплексов кобальта для применений в асимметрическом катализе и энантиоселективном разделении/распознавании: для подобных применений координационный полимер должен быть каркасным, пористым (с достаточным для проникновения субстратов/адсорбатов размером пор), причём пористость МОКП должна быть перманентной. Оппонент испытывает сомнения в возможности построить стабильный пористый каркас на основе комплекса, подобного  $\Delta(R,R)\text{-A}(19)$ . В большинстве случаев успешного создания хиральных катализически активных МОКП металлокомплекс встраивали в МОКП в качестве линейного строительного блока, а в случае  $\Delta(R,R)\text{-A}(19)$  линейность отсутствует. Для применения же в хиральном разделении/распознавании подобные сложности избыточны, т. к. центром для координации адсорбата может служить и использованный для постройки МОКП непереходный металл, а источником хиральности – та или иная (сравнительно простая и компактная) органическая молекула – линкер или иной лиганд.

7. Замечания к выводам.

- В выводе 2 оппоненту не вполне понятен смысл слов «реализована идеология объектно-ориентированной методологии». Выглядит как некая словесная эклектика из разных областей знания.
- В выводе 3 не указано, с чем именно происходит кросс-сочетание перечисленных комплексов и какие продукты образуются.
- Выводу 5 не хватает конкретики, он больше похож на перечисление проделанных работ.

8. Стилистические замечания:

- Стр. 55, «Было решено исследовать влияние заместителей в салициловом альдегиде на стереоселективность сборки (именно и только сборки!) комплексов с лигандами...» Слово «сборка» в данном контексте скорее затрудняет, нежели облегчает понимание.
- Использованное на стр. 87 сочетание «паттерн для роста» не было понято оппонентом.

9. Терминологические неточности:

- На стр. 46 автор пишет о «...значительном различии в химических сдвигах атомов водорода», что неверно: оперировать понятием «химического сдвига» допустимо лишь применительно к тому или иному магнитному ядру (в данном случае – к протонам).
- На стр. 57 хлоридные противоионы ошибочно названы «хлорными», а на стр. 69 йодидные – «йодными». В тексте повсеместно и взаимозаменяемым образом встречаются «фенилбороновые» и «фениборные» кислоты. «Механистические эксперименты» (стр. 64 и Табл. 7) – жаргон.
- Стр. 79, «...стереодифференцирующая способность катализаторов сохраняется на одном уровне...». Использование термина «стереодифференцирующая способность катализаторов» было бы корректным, если бы речь шла о стереодифференцирующем химическом взаимодействии катализатора, например, с рацемической смесью хиральных субстратов (т. е. о кинетическом разделении, как, например, в разделе 2.3.4 данной работы). В разделе же 2.3.2 субстрат (халкон) - соединение ахиральное, поэтому правильный термин - «стереоселективность катализаторов».
- На стр. 83 вместо «энантиомерных сенсоров» корректно было бы употребить «энантиоселективных сенсоров».
- Непонятно противопоставление на стр. 88 «МОКП» (металл-органических координационных полимеров) и «1D координационных полимеров». Тем более что в выводе 2 (стр. 131) такое противопоставление отсутствует.

10. Синтаксические замечания:

- Автор повсеместно использует слово «температа». Эта буквальная транслитерация английского «template» (шаблон) в русском языке нормативно устоялась в виде существительного мужского рода – «температ».

- «...выбирая тот или иной диастереомер катализатора, можно получить энантиомер продукта с >99% энантиомерной чистотой». Это плеоназм, «энантиомер продукта» следует заменить на «продукт». Аналогичное замечание к стр. 129: в заголовке «Методика окислительного эпоксидирования халкона» слово «окислительного» является избыточным.
- В тексте присутствует умеренное количество опечаток.

Указанные замечания не затрагивают основных выводов и итогов работы, которые основаны на надёжных экспериментальных данных и данных, имеющихся в литературе. Автореферат и опубликованные работы отражают основное содержание диссертации. Основное содержание диссертации изложено в 2 статьях в международных научных изданиях первого квартиля и 4 тезисах конференций. В целом, диссертация О. В. Хромовой «Синтез, модификация, исследование катализитической активности и стереодифференцирующей способности хиральных комплексов Со(III)» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи разработки общих методов синтеза хиральных-на-металле комплексов кобальта с хелатными органическими лигандами, способных найти ряд практических применений, имеющей значение для развития соответствующих областей знания. Диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и критериям, изложенными в п.п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а её автор – Хромова Ольга Викторовна – заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – Органическая химия, 1.4.8 – Химия элементоорганических соединений.

#### Официальный оппонент

Брыляков Константин Петрович, доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории Селективного окислительного катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47

Телефон: +7 [499] 137-71-81

Электронный адрес: bryliakov@ioc.ac.ru

Дата « 19 » февраля 2024 г.

Доктор химических наук,  
Профессор РАН

Брыляков К.П.

Подпись д.х.н. Брылякова К.П. заверяю:  
И.о. директора ИОХ РАН  
Чл.-корр. РАН



Терентьев А.О.