

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу  
**Ларионова Владимира Анатольевича**  
«МЕТАЛЛ-ТЕМПЛАТНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ХИРАЛЬНЫХ  
КАТАЛИЗАТОРОВ И АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА БИОАКТИВНЫХ  
МОЛЕКУЛ», представленную на соискание ученой степени доктора  
химических наук  
по специальности 1.4.3 - Органическая химия

### Введение.

В последние два с половиной десятилетия стремительно развивается новое направление асимметрического катализа, так называемый *органокатализ*, в котором используются небольшие хиральные органические молекулы. Основные органокатализаторы асимметрического образования новых связей С-С и С-элемент принадлежат к классам положительно заряженных хиральных соединений и хиральным донорам водородных связей. Преимуществом этих классов катализаторов является их сравнительная дешевизна и понятный механизм действия. Их недостатком является сравнительно малая каталитическая эффективность. Очевидна необходимость разработки новых классов асимметрических катализаторов, лишенных, по крайней мере, некоторых недостатков подхода классического органокатализатора и металлокомплексного катализа.

Конструирование каталитических систем, в которых несколько активных каталитических центров объединены пространственно в непосредственной близости друг к другу, является важным направлением современного органокатализа. Действительно, расположенные рядом, например, два донора водородной связи могут эффективно взаимодействовать с нитро-группой одного из реагентов, делая ее более электроноакцепторной, что приводит к большей кислотности соседних С-Н-фрагментов или повышению акцепторности двойной связи – тем самым повышается реакционная способность нитроалкана или нитроалкена. Если добавить к этим требованиям четко определенную хиральную пространственную организацию таких супрамолекулярных контактов, то мы можем говорить о дизайне катализатора практически для любой органической реакции, включая энантиоселективные.

Однако дизайнерское решение должно опираться на определенные знания о механизмах реакций, о геометрии переходных состояний и о реальных синтетических возможностях получения запланированного катализатора. Известные металлокомплексные системы (три Нобелевские премии по химии) имеют известные недостатки, такие как дороговизна катализаторов, сложность модификации (проблема применения *модульного подхода*),



экологические вопросы. С другой стороны, чисто органические катализаторы (одна Нобелевская премия по химии), несмотря на имеющиеся в настоящий момент исключительные достижения, обладают рядом недостатков, прежде всего, это высокие загрузки и небольшая возможность модификации для подстраивания катализатора под новые/изменившиеся условия реакции/реагенты. Решение указанных проблем для целей энантиоселективного катализа должно заключаться в создании таких систем, которые: (1) стереохимически устойчивы; (2) обладают высокой эффективностью при малой загрузке; (3) могут быть достаточно легко модифицированы, подстроены под конкретный процесс. Таким требованиям отвечают катализаторы, основанные на комплексах переходных металлов с определенной стереохимией на металлоцентре – например, хиральные октаэдрические комплексы (лиганд может быть хиральным или даже ахиральным) или плоско-квадратные комплексы с хиральными лигандами. При этом варьирование лигандного окружения позволяет настраивать свойства комплекса в широких пределах для достижения желаемого результата. Кроме того, координация к иону металла – через атомы азота или кислорода – как к кислоте Льюиса, ведет к большей поляризации связанных с этими донорными атомами групп, начиная с простейших атомов водорода. Таким образом, работы в области построения катализаторов энантиоселективных реакций на основе комплексов металлов, где металл играет “организующую” роль, но в явном виде не участвует в каталитическом акте, можно отнести к **актуальным направлениям** современной органической химии.

Диссертационная работа Ларионова В.А. изложена на 306 страницах, содержит 17 рисунков, 42 схемы и 9 таблиц. Построение диссертации следующее – введение, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, список цитируемой литературы (398 наименований). Названия всех основных разделов (разделы 2-5), в которых приводятся литературные данные и обсуждаются результаты собственных исследований соискателя, в полной мере соответствуют своему содержанию.

#### **Основная часть.**

**Цель рецензируемой диссертационной работы** сформулирована как «развитие нового металл-темплатного подхода для построения концептуально новых катализаторов асимметрического образования связи C-C и C-гетероатом для синтеза энантиомерно обогащенных биологически активных веществ, а также металл-темплатный стереоселективный синтез труднодоступных энантиомерно чистых небелковых  $\alpha$ -аминокислот, используя хиральные стереохимически стабильные комплексы Ni(II) в качестве субстрата».



Для достижения поставленной цели соискателем были сформулированы **задачи**, успешное решение которых должно было позволить ей завершить запланированные исследования:

- конструирование катализаторов на основе стереохимически инертных комплексов Co(III) с хиральностью как в лигандной части, так и на ионе металла, которые будут выступать в качестве «замаскированных органокатализаторов», т.е. ион металла не напрямую вовлечён в активацию субстратов в асимметрической реакции;
- синтез хиральных комплексов Cu(II) на основе аналогичных лигандов и сравнение их каталитической активности с комплексами Co(III) с целью исследования механизма катализа и стереоиндукции;
- разработка металл-темплатной каталитической системы, основанной исключительно на хиральном по металлу комплексе Ir(III) для применения в проблемных асимметрических трансформациях; его дальнейшая пришивка на полимерный материал с целью гетерогенизации и последующей регенерации после реакции;
- разработка, с использованием легкодоступных хиральных комплексов Ni(II), практически важных методов синтеза энантиомерно чистых труднодоступных  $\alpha$ -аминокислот, представляющих ценность для биологических исследований и фарминдустрии.

По мнению оппонента, все основные результаты были получены соискателем в рамках данного цикла исследований. Отмечаю, что содержательная часть диссертационной работы **полностью соответствует** заявленной **цели исследования** и сформулированным **задачам**, по каждой из которых соискателю удалось достичь научно- и практически значимых результатов.

В первой части работы автору удалось построить концептуально новый класс хиральных металл-темплатных катализаторов на основе комплексов Co(III) с функциями доноров водородной связи для асимметрических реакций. С помощью хиральных на металле комплексов проведены асимметрические реакции алкилирования прохиральных карбанионов, основанные на межфазном переносе основания из воды в органическую фазу с последующим формированием диастереомерных контактных ионных пар, отвечающих за стереохимический результат реакции. В дальнейшем этот подход, с применением тех же хиральных катализаторов, был успешно распространен на Михаэлевское присоединение к активированным олефинам.

Полученные кобальтовые катализаторы оказались эффективными в реакциях эпоксицирования халконов. И, что наиболее примечательно, эти же системы позволили автору провести реакции превращения эпоксидов в циклические карбонаты по реакции с диоксидом углерода. На основании экспериментальных данных и компьютерного моделирования предложен



механизм реакции.

Далее был проведен синтез и исследование каталитической активности новых хиральных комплексов Cu(II) как кислот Льюиса в реакции Анри и сравнение с активностью хиральных металл-темплатных катализаторов на основе комплексов Co(III). Автором показано, что в реакции Анри медный центр хирального комплекса не играет роль кислоты Льюиса, как представляется в литературе, а участвует в активации примесных молекул воды, которые и являются основными "игроками" этого увлекательного процесса.

Далее автором осуществлена разработка металл-темплатных катализаторов на основе комплексов Ir(III), с хиральностью на атоме металла, для применения в актуальных асимметрических трансформациях и их гетерогенизация для многократного использования.

Ну, и нельзя не упомянуть разработку новых методов металл-темплатного синтеза труднодоступных энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминокислот (в частности, триазол- и изохинолон-содержащих аминокислот,  $\beta$ -арилзамещенных цистеинов) через металл-катализируемую функционализацию лигандной сферы хиральных комплексов Ni(II).

Уровень научной новизны и практической значимости диссертации Ларионова В.А. можно оценить как исключительно высокий. Действительно, стоит отметить следующие выдающиеся достижения рецензируемой работы. В случае комплексов Co(III) металл, как кислота Льюиса, связанная с атомом азота, активирует  $\text{NH}_2$  группы, превращая их в высокоэффективные доноры водородных связей или даже кислоты Бренстеда; при этом металлоцентр также служит темплатом для пространственной организации периферии молекулы и дополнительно является источником хиральности. Аккуратный подбор ионов металлов, лигандов и противоионов позволяет обеспечить высокий контроль реакционной способности и стереоселективности, а также даст возможность тонко настраивать каталитическую систему для использования в широком диапазоне асимметрических превращений. Разработан новый метод металл-темплатного синтеза труднодоступных энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминокислот с  $\gamma$ -третичными и четвертичными углеродными центрами, перфторалкил- и галоген-содержащих  $\alpha$ -аминокислот через радикальные реакции, используя хиральный дегидроаланиновый комплекс Ni(II) в качестве субстрата.

Особо хотел бы отметить данные Рис. 3 диссертации и его обсуждение, где автор использует спектры кругового дихроизма для подтверждения приписанной стереохимии двух диастереомерных комплексов.

Важным достижением диссертации также считаю вывод о том, что



хиральность на металле имеет существенное значение для энантиоселективности каталитической реакции – см. “псевдо-энантиомеры” для случая диастереомерных комплексов. По сути, речь идет о «замаскированной хиральности» - действительно, хотя реакция идет *на периферии* катализатора, её стереохимический результат определяется стереохимией расположения заместителей вокруг металлоцентра.

И не могу не пройти мимо экспериментов по спектрам ЯМР с участием парамагнитных комплексов меди – результаты определенно высокого научного уровня, причем, позволившие автору сделать обоснованные выводы о механизмах изучаемых реакций.

Для идентификации и установления структуры продуктов, а также чистоты выделенных соединений применялись необходимые физико-химические и спектральные методы исследований, включая ЯМР-спектроскопию на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ, квантово-химические расчеты. Высококвалифицированное применение перечисленных методов обеспечило соискателю получение исчерпывающего набора доказательств строения синтезированных новых соединений, не оставляя никаких сомнений в достоверности полученных экспериментальных данных.

После внимательного ознакомления с текстом диссертационной работы появился ряд *уточняющих вопросов*, в ответах на которые хотелось бы выяснить мнение соискателя либо получить дополнительные пояснения:

- *обсуждение результатов, постановка задачи:* по мнению оппонента, некоторые из изученных автором каталитических реакций можно отнести к *супрамолекулярному катализу*, интересно мнение автора о таком определении;
- *обсуждение результатов, стр. 17* – «невинные» лиганды – это *инноцентные*?
- *обсуждение результатов, схема 3 и схема 4* – в чем разница между комплексами «**Пб**» и «**Пв**»?
- *обсуждение результатов, схема 10 и ее обсуждение* – изображенная слева посчитанная структура *Z*-енолята плохо видна, поэтому сложно понять, что именно объясняет наблюдаемую в эксперименте стереохимию;
- *обсуждение результатов, рис. 5 и его обсуждение в тексте* – рассуждения про «стабилизацию основания Шиффа» и «увеличение кислотности альфа-протонов» имеют смысл только для исходного **8**, но не для продукта бензилирования **9**;



- *обсуждение результатов, стр. 43* – для случая реакции Анри и родственных реакций с карбонильными электрофилами присоединяется именно нуклеофил, а не наоборот (то же и в автореферате, стр. 23); то же замечание и к подписи к схеме 5 автореферата – к двойной связи активированного олефина присоединяется нуклеофил, а не наоборот;
- *обсуждение результатов, реакция Анри* – пробовались ли иные субстраты?
- *обсуждение результатов, реакция Анри* – из предложенного автором каталитического цикла следует, что стереохимический результат реакции определяется способом координирования (водородные связи и  $\pi$ - $\pi$ -стекинг) 2-нитробензальдегида к одному из биядерных комплексов; если это так, то возможно ли создание системы, в которой активация нитрометана будет осуществляться иным способом, так как этот процесс не оказывает влияния на стереохимию присоединения? Также из приведенной схемы (см., например, схему 16 автореферата) неочевидно образование именно *S*-изомера;
- *обсуждение результатов, стр. 55* – у оппонента есть вопрос, что подразумевается под «важнейшими классами хиральных гетероциклических соединений», тут можно было бы смягчить акценты;
- *автореферат, стр. 21* – нужно пояснение к фразе «предлагаемые пути раскрытия оксидного кольца, к сожалению, недостаточно были исследованы до настоящего времени в литературе», а именно – речь идет о раскрытии эпоксидов с участием диоксида углерода вообще или о конкретных путях реакции, изображенных на схеме 11?
- *редакторские:* некорректно изображена стереохимия 1,3-дикарбонильного соединения (Рис. 1а, Схема 3); ряд опечаток, например: коррелируется (стр. 18); «2-х фазной» - лучше *двухфазной* (стр. 26); «*суп*» - лучше по-русски *син*; *темплат* в русском языке мужского рода (стр. 51); там же – «хиральные углеродные центры»; стр. 65 – в номере **29** допущена ошибка (написано **27**); «диборон»; Рис. 17 – не совпадает нумерация и количество РСА на рисунке и в подписи; «исследованы в материальной химии» (стр. 86); автореферат – схемы 19 и 20 мелковаты для хорошего понимания;
- *дополнительные вопросы* – для оппонента было бы интересным узнать про расположение в спектрах сигналов протонов, связанных водородными связями с галогенид-анионом (например, стр. 89) – есть ли такое связывание в растворе? Второй вопрос – сравнение данных ЯМР изомерных комплексов **40a** – можно ли спектрально отличить *E*-изомер от *Z*-изомера?



Высказанные замечания и вопросы не снижают общую, чрезвычайно высокую оценку представленного научного исследования и не влияют на общее очень положительное впечатление от рецензируемой диссертационной работы.

### **Заключение.**

**Считаю**, в ходе выполнения исследований соискатель получил обширный экспериментальный материал, который по своей **новизне, объёму** и научному **качеству** является **достаточным** для докторской диссертационной работы. Основные результаты, полученные соискателем, опубликованы в 22 статьях (из них 3 обзора) в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных и рекомендованных ВАК РФ, а также апробированы на международных и отечественных конференциях. Автореферат и публикации отражают содержание диссертационной работы. Положения, выносимые на защиту, полностью отвечают сути проделанной работы. Стоит отметить, что представленная диссертация является **логически завершенным** самостоятельным научным исследованием.

С помощью предложенного Ларионовым В.А. металл-темплатного подхода разработаны эффективные и простые методы каталитического и стехиометрического асимметрического синтеза востребованных как в медицине, так и в фарминдустрии биологически активных хиральных соединений, таких как труднодоступные  $\alpha$ -аминокислоты, эпоксиды, циклические карбонаты,  $\beta$ -нитроспирты, производные индолов и дигидропиранов. Полученные металлокомплексные катализаторы нового типа после дальнейших модификаций могут найти практическое применение в препаративном производстве  $\alpha$ -аминокислот,  $\beta$ -аминоспиртов, диолов,  $\alpha$ -оксикислот, эпоксидов, аналогов природных алкалоидов и других биологически активных соединений.

Проделанная Ларионовым В.А. работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова (Москва), Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН (Москва), Санкт-Петербургском государственном университете (Санкт-Петербург), Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН (Новосибирск), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН (Казань)

и в других организациях, где проводятся исследования в области органической химии, металлокомплексного катализа и асимметрического органокатализа.

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа «Металл-темплатный подход для построения хиральных катализаторов и асимметрического синтеза биоактивных молекул» отвечает всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и критериям, изложенным в п.п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции, а ее автор – Ларионов Владимир Анатольевич – заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Вацадзе Сергей Зурабович, профессор РАН  
доктор химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия  
профессор по специальности 1.4.3 – органическая химия  
заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)  
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН  
Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47  
Телефон: +7 (499) 137-2944  
Электронный адрес: [vatsadze@ioc.ac.ru](mailto:vatsadze@ioc.ac.ru)  
Дата «16» октября 2023 г.



Подпись Вацадзе С.З. заверяю:  
Ученый секретарь ИОХ РАН,  
к.х.н.



 /Коршевец И.К./