

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

**Ларионова Владимира Анатольевича на тему: «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*

Стереоселективный синтез является одним из важнейших и очень востребованных направлений тонкого органического синтеза. Стереоконфигурация реакционных центров играет ключевую роль в реализации подавляющего большинства природных процессов, обеспечивая их определенную направленность и селективность. Применение биологически активных хиральных соединений в медицине, фармакологии и других областях, связанных с их воздействием на живой организм, всегда сопряжено с их синтезом в оптически чистом виде и установлением их стереоконфигурации. Действие лекарственных и биологически активных препаратов напрямую зависит от конфигурации имеющихся в них хиральных центров. Очевидно, что Природа не зря выбрала этот «инструмент» воздействия как достаточно простой, но действенный способ достижения высокой избирательности химических превращений. Стехиометрический асимметрический синтез и асимметрический катализ – эти два направления наиболее часто используются для получения новых хиральных молекул в энантимерно чистом виде. К настоящему времени разработано большое разнообразие методов стереоселективного синтеза различных классов органических соединений, которые широко используются как в лабораторной практике, так и в промышленности. Однако стереоселективный синтез и особенно асимметрический катализ, как правило, гораздо более «индивидуальны» и «адресны», чем «обычный» химический синтез. Асимметрическое наведение, как правило, основано на реализации слабых нековалентных взаимодействий, которые индивидуальны для каждого конкретного случая и часто перестают работать даже при небольших изменениях структуры субстрата. В связи с этим, разработка новых эффективных подходов к асимметрическому синтезу практически важных органических соединений была и остается актуальной задачей. Диссертационное исследование Ларионова В.А. объединяет целый комплекс разработок, основанных на использовании и развитии металл-темплатного подхода к стереонаправленному синтезу биоактивных молекул и дизайну новых типов катализаторов на основе комплексов переходных металлов, которые

сочетают в себе несколько элементов хиральности и обладают широкой функциональностью для связывания модифицируемого субстрата. Такая «полифункциональность» создает предпосылки для эффективной стереоиндукции, поэтому развитие данного направления исследований является актуальной задачей.

Диссертационная работа Ларионова В.А. изложена на 306 страницах и состоит из введения, четырех глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (398 наименований). Поскольку главы диссертации отличаются как природой объектов, так и типом изученных реакций, каждой главе предшествует краткий обзор соответствующих литературных данных. Помимо этого, литературный обзор, собранный по тематике диссертационного исследования, представлен в виде двух обзоров в международных журналах. Диссертация содержит 9 таблиц, 42 схемы и 17 рисунков.

Во введении кратко сформулированы актуальность темы, цели и основные задачи диссертационной работы, подчеркнуты её новизна и практическая значимость. В главах, посвященных обсуждению результатов, автор дает изложение полученных результатов. Основное содержание работы включает четыре направления исследования. Первые три главы посвящены асимметрическому катализу. В первой и второй главах объектами исследования выбраны октаэдрические комплексы  $\text{Co(III)}$  катионной природы, где в качестве лигандов выступили основания Шиффа из коммерчески доступных замещенных салициловых альдегидов и хиральных диаминов. Комплексы одновременно обладают как центральной, так и меридиональной хиральностью, и могут образовываться в виде смеси двух диастереомеров ( $\Lambda(\text{R,R})$  и  $\Delta(\text{R,R})$ ), которые в ряде случаев были выделены в индивидуальном виде. Лигандная сфера содержит группы, которые обладают высокой Бренстедовской кислотностью и являются эффективными донорами водородных связей. На внешней сфере комплексов содержится нуклеофильный анион. Такая «полифункциональность» новых комплексов обуславливает достаточно широкий спектр их действия, что было убедительно показано на нескольких модельных реакциях. Комплексы оказались активны в асимметрическом катализе процессов с участием субстрата О'Доннела: в реакциях алкилирования (асимметрическая индукция достигает 90%) и присоединения по Михаэлю к активированным олефинам (выходы 83-97%, *ee* 70-96%). Последняя реакция является эффективным способом асимметрического синтеза производных глутаминовой кислоты и других энантиомерно обогащенных небелковых аминокислот, которые являются важными строительными блоками и инструментами для исследования свойств белков, поэтому разработанный подход имеет большое практическое значение.



Комплексы Co(III) оказались активны и в реакции эпокси́дирования халконов, что было продемонстрировано на 16 примерах. Изучение влияния дополнительной хиральности на металле на результат энантиоселективного контроля в данной реакции при катализе диастереомерными комплексами  $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$  и  $[\Delta(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$  выявило интересную особенность этих соединений: диастереомерные комплексы могут быть использованы в качестве «псевдо-энантиомерных» катализаторов в асимметрических трансформациях: комплекс  $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$  обеспечивает образование продукта (R,S)-конфигурации с энантиоселективностью 55%, в то время как  $[\Delta(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$  дает (S,R)-продукт с энантиомерной чистотой 40%. С другой стороны, (S,R)-продукт с энантиомерной чистотой 55% был также получен при использовании энантиомерного катализатора  $[\Delta(S,S)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$ .

Нуклеофильные противоионы, находящиеся на внешней сфере катионных комплексов Co(III), также были «пущены в дело». Диссертанту удалось осуществить бифункциональный катализ конверсии эпоксидов в алкиленкарбонаты в атмосфере CO<sub>2</sub>. Изучение механизма реакции показало, что комплекс реализует три функции: он выступает как кислота Льюиса, активируя эпоксид, противоион осуществляет нуклеофильное содействие его раскрытию, а благодаря наличию хиральности можно провести кинетическое расщепление образующихся алкиленкарбонатов.

Еще одна потенциальная функциональность новых комплексов может быть связана с их редокс-активностью. Можно ожидать, что эти системы смогут катализировать асимметрические окислительно-восстановительные реакции. В работе это направление мало изучено; к сожалению, автор ограничился изучением только одной реакции - окислительного сдвигания β-нафтола в БИНОЛ. Получен не слишком хороший результат (выход 74%, ee 22%), однако нет сомнения, что разумный выбор целевой реакции позволит продемонстрировать эффективность новых хиральных комплексов и в катализе редокс-превращений.

Вторая глава обсуждения результатов посвящена сравнению двух хиральных каталитических систем на основе Co(III) и Cu(II) с функциями доноров водородных связей в реакции Анри. Комплекс меди показал высокую эффективность. На основе квантово-химических расчетов предложен каталитический цикл, объясняющий наблюдаемый стереоконтроль.

Третья глава «Обсуждения результатов» посвящена разработке эффективных синтетических превращений с использованием хиральных комплексов Ir(III) в качестве катализаторов, как в гомогенных, так и в гетерогенных условиях. В качестве модельных реакций выбраны циклизация Назарова (широко используемый метод получения

пятичленных гетероциклов), алкилирование индола по Фриделю-Крафтсу, а также реакция Дильса-Альдера. Разработанный асимметрический вариант реакции Назарова позволил получить серию циклопентанонов (24 примера), функционализированных дигидропирановым и индольными фрагментами, с препаративными выходами (46-98%) и с 50-99% энантиоселективностью. Реакции Фриделя-Крафтса и Дильса-Альдера протекают с почти количественным выходом и 93-98% *ee*. Любопытно, что иммобилизованный катализатор позволяет достичь большей энантиоселективности, чем контрольный эксперимент в гомогенных условиях.

Заключительный раздел «Обсуждения результатов» возвращает читателя к Ni-темплатному подходу, предложенному в 1985 г проф. Ю.Н.Белоконом для синтеза неприродных аминокислот, и многократно доказавшему свою эффективность. Диссертанту удалось разработать серию новых реакций с участием традиционных хиральных Шиффовых комплексов никеля, и тем самым еще раз продемонстрировать универсальность метода. Реакция азид-алкинового циклоприсоединения привела к производным триазола с выходом 39-92% и высокой диастереоселективностью (*dr* 99:1). Проведен синтез серии производных изохинолон-содержащих  $\alpha$ -(S)-аминокислот; при этом впервые удалось достичь образования 4-замещенных изохинолонов с высокой региоселективностью из эфиров гидроксамовых кислот и терминальных алкинов. Присоединением по Михаэлю к дегидроаланиновому комплексу получена серия новых производных 1H-индолаланинов - ценных биологически активных соединений. С использованием реакции Хека получен ряд  $\beta$ -арилированных дегидроаланиновых комплексов Ni(II), последующее присоединение тиолов привело к новым производным цистеина. Реакция радикального кросс-сочетания дегидроаланинового комплекса с алкенами в присутствии Fe(III) позволила получить трудно доступные производные  $\alpha$ -аминокислот с  $\gamma$ -третичными и четвертичными углеродными центрами.

С использованием перечисленных выше реакций был синтезирован и выделен ряд новых энантиомерно чистых аминокислот различного строения.

Несомненной заслугой диссертанта является тщательная оптимизация условий каждой рассмотренной им реакции, что позволило достичь высоких выходов и высокой стереоселективности. Полученные результаты представляют интерес не только с точки зрения расширения арсенала методов стереоселективного синтеза (которые крайне востребованы как в современной лабораторной практике, так и в промышленности), но и для понимания фундаментальных принципов направленного дизайна и функционирования катализаторов, содержащих несколько элементов хиральности.



Экспериментальная часть содержит подробное описание методик синтеза, что свидетельствует об их надежности. Для ранее неописанных соединений приведены спектральные характеристики (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ; масс-спектрометрия высокого разрешения).

Практическая значимость полученных результатов сомнений не вызывает. Предложены новые высоко эффективные подходы к асимметрическому синтезу практически важных соединений, таких как труднодоступные  $\alpha$ -аминокислоты, эпоксины, циклические карбонаты,  $\beta$ -нитроспирты, производные индолов и дигидропиранов и др. В большинстве случаев целевые продукты получены с энантиомерной чистотой свыше 90% и с высоким выходом, многие реакции легко масштабируются. Разработанные подходы, без сомнения, найдут применение в лабораторной практике. Новые типы хиральных катализаторов, которые сконструированы, синтезированы и протестированы в рамках данного диссертационного исследования, займут достойное место в арсенале химиков органиков.

Работа написана хорошим литературным языком, текст практически не содержит опечаток. Принципиальных замечаний по работе нет. Однако необходимо обозначить некоторые вопросы, пожелания и неточности, встречающиеся в работе:

1. В диссертации используются квантово-химические расчеты для прояснения механизма реакции. Однако нигде не указан метод расчета, что не позволяет оценить надежность полученных данных. Во многих случаях результаты расчетов представлены недостаточно полно. Например, на стр.28 диссертации написано: «Наиболее выгодной оказалась Z-форма (-29.7 ккал/моль)». Чему соответствует приведенное значение и относительно чего оно измерено? Сказано (стр.27), что «проведена серия DFT расчетов с различными диспозициями катиона комплекса  $[\Lambda(R,R)\text{-Iv}]^+$  и карбаниона» (непонятно, что это за диспозиции и как они выбирались для расчёта). В Табл.6 (стр.40 диссертации) указаны «энергии скорость определяющих стадий». Не ясно, чему соответствуют приведенные значения. Это же относится и к расчётам в других разделах.
2. Наименее проработанный раздел диссертации связан с тестированием новых катализаторов в асимметрических редокс-процессах. В тексте не обсуждается, какая редокс-форма комплекса переходного металла участвует в рассматриваемой реакции (окислительное сдвигание нафталя под действием гидроперекиси). В связи с этим предлагаемое объяснение, почему комплекс  $\text{Co(III)}$  работает в этом процессе, а изоструктурный комплекс  $\text{Cr(III)}$  нет, кажется неубедительным.

3. Текст диссертации излишне лаконичен («Обсуждение результатов занимает всего 86 стр.), во многих местах не хватает важных деталей, что вызывает вопросы. Например:

- Стр. 24: «... спектры КД комплексов  $\text{Co(III)} [\Delta(R,R)\text{-}2]\text{+I-}$  и  $[\Delta(R,R)\text{-}2]\text{+I-}$ , представленные на Рисунке 3, подтверждают их диастереомерные структуры.» - не понятно, каким образом и что они подтверждают, в тексте об этом больше ни слова нет.
- Табл. 1 стр. 25: не указаны условия эксперимента, которому соответствует таблица.
- Стр. 31: «Абсолютную конфигурацию стереоцентров (2*S*,3*S*) в аддукте **6g** определяли сравнением с литературными данными для выделенной трифторметилпироглутаминовой кислоты **7**, как показано на Схеме 12» - не ясно, что сравнивали?

4. Замечания по экспериментальной части:

- Не указаны индексы числа связей у КССВ в ЯМР  $^1\text{H}$
- Имеются неточности в приведенных спектральных данных. Например, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы орто-протонов бензильного заместителя в пролине обозначены как дублет, в то время как для спиновой системы  $\text{AA}'\text{BB}'\text{C}$  это не корректно.
- Для ряда выделенных аминокислот приводятся только значения удельного оптического вращения. Нет ссылки на литературные данные и не указано, что был проведен ВЭЖХ анализ на хиральных колонках. Не ясно, как определяли оптическую чистоту выделенной кислоты.

5. Имеется ряд опечаток, стилистических и терминологических погрешностей. Например, слово «темплата» женского рода; «невинные» лиганды обычно называют «неинноцентные» или «небезразличные»; и др.; часто встречается «калька» с английского («бороновые кислоты» (стр.57), «материальная химия» (стр.86) и т.п). Не совсем корректным кажется использование понятия «темплата» применительно к октаэдрическим комплексам  $\text{Ir(III)}$ , которые просто играют роль хиральных кислот Льюиса.

Сделанные замечания не снижают положительного впечатления от работы в целом и не затрагивают ее существо.



Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основное содержание диссертации. Материалы диссертации отражены в 22 статьях (в том числе 3 обзора), большинство из которых опубликованы в журналах первого квартала.

Диссертационная работа Ларионова В.А. соответствует паспорту специальности 1.4.3. – *органическая химия*. Считаю, что диссертационная работа по актуальности выбранного направления исследований, степени обоснованности научных положений и достоверности сделанных выводов, новизне и научной значимости результатов, уровню решения научной задачи, а также практической ценности полученных результатов, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 г № 842, а её автор Ларионов Владимир Анатольевич заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – *органическая химия*.

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор Магдесиева Татьяна Владимировна,

специальность 02.00.03 (1.4.3) – органическая химия

профессор кафедры органической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские Горы, 1/3

Телефон: (495)939-30-65

Электронная почта: [tvm@org.chem.msu.ru](mailto:tvm@org.chem.msu.ru)

Наименование организации: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет

12.10.2023

Отзыв Магдесиевой Т.В. заверяю:

Декан химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Д.х.н., проф., С.С.Карлов

