

ОТЗЫВ

официального оппонента Федина Владимира Петровича 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

Асимметрический катализ и синтез являются наиболее эффективными инструментами, позволяющими получать энантиомерно-чистые вещества из прохиральных прекурсоров. Этот интенсивно развивающийся многие годы подход, помимо своей фундаментальной важности, имеет огромное практическое значение. Например, ключевые стадии промышленного синтеза многих биологически активных соединений (прежде всего, фармпрепаратов) и материалов основаны на использовании асимметрического катализа и также асимметрического синтеза.

Однако, несмотря на колоссальные успехи, достигнутые в области асимметрического катализа и асимметрического синтеза, остается и ряд нерешенных проблем. Среди них, например, высокая стоимость хиральных лигандов, а также проблема очистки продуктов реакций от микропримесей металлов и лигандов из отработанного катализатора или хирального вспомогательного агента. Поэтому создание более эффективных, экономичных и, в идеале, гетерогенных, катализаторов остается актуальной задачей.

Диссертационная работа В.А. Ларионова развивает эту актуальную область исследования и посвящена разработке металл-темплатного подхода для получения как новых хиральных катализаторов, так и комплексов металлов для стереоселективного синтеза труднодоступных соединений, в том числе биологически активных соединений. Таким образом, тематика диссертационной работы безусловно актуальна.

Диссертационная работа изложена на 306 страницах, состоит из введения, 4 глав, описывающих основные научные результаты, заключения, экспериментальной части и списка цитируемой литературы, включающей 398 источников. В диссертации нет отдельного раздела, посвященного литературному обзору. По мнению оппонента, это полностью оправдано, так как автором было опубликовано 3 больших обзора по теме диссертации в журналах высокого уровня. Все необходимые литературные данные активно привлекаются для обсуждения полученных результатов в соответствующих разделах диссертации.

Первая глава, описывающая основные научные результаты, посвящена рассмотрению открытых диссертантом новых катионных стереохимически инертных комплексов Co(III), одновременно содержащих хиральные органические лиганды и имеющие хиральность на атоме металла. Абсолютные конфигурации комплексов однозначно установлены методом PCA. Экспериментально установлено, что модельная реакция энантиоселективного алкилирования субстрата О'Доннелла и реакция присоединения по Михаэлю к активированным олефинам протекают с высоким выходом, а энантиомерная чистота продуктов достигает высоких значений. Получена серия катионных комплексов Co(III) с различными анионами (нуклеофилы). Большой интерес представляет изученная диссертантом практически важная реакция циклоприсоединения углекислого газа к рацемическим эпоксидам. Показано, что именно иодидный комплекс Co(III) является эффективным катализатором, а циклические карбонаты образуются практически с количественным выходом, однако, в целом факторы селективности имеют низкие значения. Роль редоксактивного Co(III) ярко продемонстрирована в реакции окислительного сдвигания нафта-2. Выход (*R*)-BINOL достаточно высокий, однако ее составил только 22%.

Во второй главе диссертации описан синтез и полная характеристика комплексов Cu(II) с хиральным основанием Шиффа. Интересно, что ацетатный комплекс, полученный из ацетата меди(II) имеет полимерную структуру, а хлоридный комплекс, полученный из ацетатного по реакции

ионного обмена, имеет островную димерную структуру за счет образования водородных связей. Найдены условия, в которых хлоридный комплекс при добавлении основания (ацетат натрия) катализирует реакцию Анри с высокими выходами (до 99%) и энантиоселективностью 77%. На основании кинетических исследований и квантово-химических расчетов предложен механизм реакции.

Третья глава посвящена рассмотрению новых октаэдрических катионных комплексов Ir(III) с хиральностью на атоме металла. Λ и Δ -энантиомеры конфигурационно-стабильны, содержат лабильные ацетонитрильные лиганды и в качестве кислот Льюиса показали способность активировать различные субстраты. Оптимизированы экспериментальные условия, позволяющие реализовать многочисленные примеры кинетического расщепления эпоксидов в реакции с CO₂. При относительно невысоких степенях конверсии (11-40%) получены высокие значения факторов селективности. Кроме того, реакция Назарова позволила получить функционализированные циклопентеноны с высокими выходами и энантиоселективностью >99% ee. Далее, разработан метод иммобилизации комплекса Ir(III) на полимерную подложку. Полученный гетерогенный катализатор показал высокую стабильность, сохранил свою активность и высокий энантиоконтроль в реакции алкилирования индола по Фриделю-Крафтсу (>15 циклов) и в двух примерах для реакции Дильса-Альдера.

В 4 главе хиральные комплексы Ni(II) были использованы для асимметрического металл-темплатного синтеза α -аминокислот, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент. Хиральный дегидроаланиновый комплекс Ni(II) реагирует с различными индолами в присутствии гидрида натрия с образованием комплекса, содержащего 1*H*-индолаланиловый лиганд, строение которого и абсолютная конфигурация надежно установлены методом PCA. Квантово-химические расчеты хорошо объясняют высокую региоселективность присоединения индола (по N1, а не по C3 положению). Используя хиральный дегидроаланиновый комплекс Ni(II) в качестве субстрата был разработан метод синтеза труднодоступных

β -арилзамещенных цистеинов, энантиомерно чистых α -аминокислот с γ -третичными и четвертичными углеродными центрами, перфторалкил- и галоген-содержащих α -аминокислот.

Таким образом, в диссертации разработаны методы синтеза новых хиральных комплексов ряда переходных металлов Co(III), Cu(II), Ir(III) и Ni(II), надежно установлено их строение. Комплексы Co(III) являются концептуально новыми, они одновременно обладают хиральностью как на атоме металла, так и на лиганде и являются эффективными донорами водородных связей. Комплексы с различной хиральностью были изучены в реакциях хирального катализа или асимметрического синтеза для получения большого числа новых или труднодоступных практически важных энантиомерно чистых органических соединений различных классов. Положения, выносимые на защиту, имеют научную новизну, теоретически обоснованы и экспериментально надежно доказаны. Научная новизна полученных в диссертации результатов не вызывает сомнений. Результаты и выводы данной работы логичны и полностью обоснованы, соответствуют содержанию диссертации, базируются на большом экспериментальном материале и не противоречат данным известным в литературе. Надежность и достоверность полученных результатов обеспечивается квалифицированным применением современных физико-химических методов исследования. Здесь можно отметить Экспериментальную часть, которая занимает 58% от объема всей диссертации, в удобной форме суммирует огромный экспериментальный материал, и содержит методики синтеза и характеристики полученных соединений.

При прочтении диссертации у оппонента возникли следующие замечания и вопросы:

1. При изучении асимметрического катализа реакции присоединения по Михаэлю субстрата О'Доннелла к активированным олефинам экспериментально установлено, что при использовании диастериомерных комплексов $[\Lambda(R,R)\text{-1В}]^+\text{Cl}^-$ и $[\Delta(R,R)\text{-1В}]^+\text{Cl}^-$ энантиоселективность образования продуктов реакции сильно

различается. Полезно дать дополнительные пояснения, объясняющие каким образом хиральность на Co(III) существенным образом влияет на результат реакции.

2. Роль редоксактивного Co(III) была продемонстрирована на примере одной реакции окислительного сдвигания нафта-2. Какие другие окислительно-восстановительные реакции, по мнению диссертанта, могут представлять интерес для дальнейшего исследования?
3. Для решения проблемы с энантиоселективным контролем в реакции Анри были синтезированы и изучены комплексы Cu(II). Переход от комплексов кобальта к комплексам меди нуждается в более подробном обосновании.
4. Почему в реакции Анри в присутствии (S)-**13** Cl⁻ + NaOAc выход целевого продукта количественный, а в реакции в присутствии (S)-**13** OAc⁻ выход всего 47%? Проводились ли эксперименты по изучению взаимодействия хлоридного комплекса с ацетатом натрия и получены ли при этом доказательства образования ацетатного комплекса?
5. Ряд каталитических реакций проводили в присутствии 10 моль.% катализаторов. Изучались ли данные реакции в присутствии меньших количеств катализатора?
6. Замечание по номенклатуре: в диссертации используется название перекись водорода, правильное название пероксид водорода; вместо окись стирола правильно оксид стирола. Также имеется небольшое число опечаток в тексте диссертации.

Вышеизложенные замечания и пожелания не носят принципиального характера, не влияют на значимость диссертационной работы и носят рекомендательный характер.

Высокий уровень исследования подтвержден списком публикаций по теме диссертационной работы. Результаты выполненного исследования полностью представлены в 22 статьях, опубликованных в период с 2015 по 2022 год, большая часть статей опубликована в журналах первого квартиля. Особенно необходимо отметить 3 фундаментальных обзора, в том числе в

Chem. Soc. Rev., 2021. Результаты исследования многократно доложены в виде устных докладов и всесторонне обсуждены на профильных международных и всероссийских конференциях высокого уровня.

Выполненное исследование полностью соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, прежде всего по направлению исследования 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений. Важно отметить, что выполненное исследование имеет междисциплинарный характер, а полученные результаты также представляют большой интерес для специалистов, работающих в области координационной химии, катализа, биоорганической и медицинской химии.

Полученные в диссертации научные результаты и разработанные подходы могут быть использованы в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова (Москва), Санкт-Петербургском государственном университете (Санкт-Петербург), Институте катализа имени Г.К. Борескова СО РАН (Новосибирск), Новосибирском институте органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН (Москва) и в других организациях, где проводятся исследования в области разработки хиральных комплексов для катализа и асимметрического синтеза.

На основании проведенного анализа можно уверенно констатировать, что диссертационная работа В.А. Ларионова представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение крупной и актуальной научной задачи по разработке новых хиральных комплексов переходных металлов для использования их в реакциях асимметрического синтеза и катализа с целью получения практически важных веществ.

Диссертационная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и по своей актуальности, практической значимости и полученным результатам соответствует критериям, изложенным в п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор – Ларионов Владимир Анатольевич – заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:
Федин Владимир Петрович
Дата: 26 сентября 2023 года



Доктор химических наук по специальности 02.00.01 (1.4.1.) – неорганическая химия

Заведующий лабораторией Металл-органических координационных полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН)

Профессор по специальности 02.00.01 (1.4.1.) – неорганическая химия

Член-корреспондент РАН

Электронный адрес: cluster@niic.nsc.ru

Телефон: +7 9139350320

Адрес: 630090, Новосибирск, проспект Лаврентьева, д. 3

Электронный адрес: niic@niic.nsc.ru

Web-site: www.niic.nsc.ru



Подпись *Федина В. П.*
заверяю *Геращенко О. А.*
Ученый секретарь ИНХ СО РАН
26 " 09 2023 г.