

Отзыв

на автореферат диссертации Ларионова Владимира Анатольевича
«Металл-темплатный подход для построения хиральных катализаторов и
асимметрического синтеза биоактивных молекул», представленной на соискание
ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая
химия

Диссертационная работа Владимира Анатольевича посвящена разработке методологии построения новых металлокомплексных катализаторов и реагентов для синтеза практически важных энантиомерно обогащенных соединений. Такие соединения находят широкое применение в медицинской и биоорганической химии, а отсутствие универсальных подходов к их получению делает исследования в этом направлении важными и актуальными.

Идеологически работа разделена на две части: первая часть посвящена синтезу хиральных катализаторов на основе комплексов кобальта (III), меди (II) и иридия (III) и изучению их каталитической активности в различных реакциях; во второй части представлена разработка металл-темплатного синтеза различных труднодоступных α -аминокислот функционализацией лигандного окружения комплексов никеля (II). Методология исследования включает синтез комплексных катализаторов и реагентов, установление строения комплексов набором физико-химических методов анализа, оценку каталитической активности и асимметрической индукции на сериях субстратов в различных реакциях. В ряде случаев проводилось выделение целевых продуктов, а также масштабирование на граммовой шкале. Автор тщательно подходит к определению абсолютной конфигурации комплексов и продуктов реакции с помощью РСА. Для установления возможного механизма каталитических процессов автор широко привлекает современные расчетные методы.

В первой главе рассмотрены синтетические подходы к получению новых катионных комплексов никеля, обладающих хиральностью как на металле, так и в лигандной сфере, поскольку в качестве лигандов выступили основания Шиффа, полученные из хиральных диаминов и салициловых альдегидов. Показано, что полученные комплексы также являются донорами водородных связей через координированные амино-группы. Автор убедительно демонстрирует способность

катионных комплексов выступать катализаторами межфазного переноса анионов в системе дихлорметан-вода. Полученные комплексы протестированы в качестве асимметрических катализаторов в реакциях алкилирования и присоединения по Михаэлю субстрата О'Доннелла, эпоксидирования халконов, циклоприсоединения двуокиси углерода к эпоксидам, в том числе в режиме кинетического расщепления рацемических эпоксидов, окислительного сдвигания нафта. Во второй главе рассмотрены схожие по строению комплексы кобальта и меди в реакции Анри. Показано, что комплекс кобальта, содержащий во внешней сфере хлорид ион, не катализирует эту реакцию, а замена хлорид-иона на ацетат-ион приводит к каталитическому эффекту, однако асимметрическая индукция отсутствует. Переход от комплексов кобальта к комплексам меди привел к увеличению конверсии и выхода β -нитроспирта, а также высоким энантиомерным избыткам. В третьей главе разработаны катализаторы на основе иридия (III) с хиральностью на металле, и обнаружена их каталитическая активность в реакции кинетического расщепления рацемических эпоксидов с помощью двуокиси углерода, в реакциях Назарова, Фриделя-Крафтса и Дильса-Альдера. Разработана методика иммобилизации катализатора на полимерной подложке и применения полученного гетерогенного катализатора в последних двух реакциях. Показано, что гетерогенный катализатор может быть выделен и использован до 15 раз. В четвертой главе продемонстрирована возможность использования хиральных комплексов никеля в качестве стехиометрических реагентов для получения большого круга замещенных α -аминокислот, путем модификации лиганда и разложения комплекса. Высвобождаемый в процессе разложения комплекса хиральный лиганд может быть выделен и использован повторно. Во многих случаях, особенно в каталитической части работы, продемонстрирована превосходная энантиоселективность процесса, в ряде случаев превосходящая литературные аналоги, а также возможность масштабирования на граммовой шкале.

Выполненное исследование представляет собой цельный и внутренне согласованный набор теоретических представлений о действии хиральных металлокомплексов в асимметрическом катализе и стехиометрическом синтезе, на основе которых можно проводить дальнейшую разработку новых каталитических систем и процессов, поэтому работа обладает несомненной теоретической

значимостью и богатым потенциалом будущего развития. Разработанные методы позволяют получать широчайший набор разнообразных энантимерно обогащенных соединений, представляющих интерес для медицинской химии. Важным практическим аспектом представленной работы является показанная возможность рециклизации катализаторов / реагентов. Таким образом работа также обладает высокой практической значимостью с перспективой реального применения в микро- и малотоннажной химии.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 3 обзорах и 19 оригинальных статьях в рецензируемых международных журналах, а также представлены на многочисленных отечественных и международных конференциях, то есть прошли достойную апробацию. Достоверность полученных результатов и надежность сделанных выводов сомнений не вызывает. Автореферат грамотно оформлен, написан хорошим языком и содержит минимальное количество опечаток и неудачных выражений.

При общем положительном впечатлении по тексту автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

- 1) Практическая значимость разработанных методов в первую очередь связана с потенциальным применением в медицинской химии. Известно, что используемые в работе металлы (кобальт, никель) являясь микроэлементами, также могут в некоторых формах оказывать негативное действие на организм. Соединения иридия и меди также могут быть токсичны. В связи с этим возникает вопрос, контролировалось ли содержание металлов в синтезированных продуктах, в частности в аминокислотах?
- 2) Схема 26 крайне перегружена информацией и трудна для восприятия.
- 3) На схеме 30 не определены значения диастереомерного отношения для некоторых продуктов ("*dr* ND"). Что помешало определению *dr*?

Указанные замечания не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку данной диссертационной работы. В целом, представленная диссертационная работа вносит существенный вклад в синтетическую органическую химию и стереохимию, по объёму проведенных исследований, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует п.п. 9-14 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.). Считаем, что соискатель, Ларионов Владимир Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Волчо Константин Петрович

Профессор РАН

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия
Главный научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского Отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Почтовый адрес:

630090 г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, д.9

Телефон: +7 (383) 330-88-70

Email: volcho@nioch.nsc.ru

Семенов Николай Андреевич

Кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия
Заведующий Лабораторией гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского Отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Почтовый адрес:

630090 г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, д.9

Телефон: +7 (383) 330-96-64

Email: klaus@nioch.nsc.ru

10 октября 2023 г.

Подпись К.П. Волчо и Н.А. Семенова заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

Кандидат химических наук



Бредихин Роман Андреевич