

## ОТЗЫВ

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

Поиск новых биологически активных соединений является одной из важнейших задач, стоящих перед медицинской и органической химией, и решению этой задачи посвящено огромное количество усилий исследователей во всём мире. При этом наблюдается явно выраженная тенденция к усложнению структуры применяемых биологически активных агентов и лекарственных препаратов – на смену сравнительно простым структурам приходят полифункциональные соединения, имеющие в своём составе несколько циклов и/или хиральных центров. В настоящее время практически 2/3 всех лекарственных препаратов являются хиральными соединениями. С учётом этого, синтез биологически активных соединений и субстанций в энантиомерно чистой форме становится одной из наиболее приоритетных задач. На настоящий момент имеется два основных подхода к получению новых хиральных молекул в энантиомерно чистом виде – стехиометрический асимметрический синтез и асимметрический катализ. Последний может реализован с использованием в качестве хиральных индукторов как металлокомплексных соединений, так и энантиоцистых органических соединений – производных *L*-пролина, (тио)мочевин на основе алкалоидов хинина, скуарамидов и т.д. Оба варианта обладают как несомненными достоинствами, так и рядом недостатков. В частности, применение металлокомплексных катализаторов ограничивает высокая стоимость как лигандов (хиральные производные фосфора, аминов сложного строения и т.д.), так и металлов (Pd, Pt, Rh, Ir), но при этом они обладают весьма высокой эффективностью, в ряде случаев даже превосходя по своей каталитической способности природные ферменты. Органокатализаторы, напротив, отличаются дешевизной и доступностью, но при этом обладают сравнительно низкой эффективностью, что приводит к необходимости высокой загрузки катализатора. Таким образом, крайне желательным является как создание новых классов эффективных асимметрических катализаторов, лишённых, по крайней мере, некоторых недостатков обоих подходов, так и разработка новых стехиометрических методов синтеза труднодоступных биоактивных молекул – потенциальных кандидатов для разработки новых фармпрепаратов. С учётом этого, диссертационная работа Ларионова В.А., имеющая целью создание нового металл-темплатного подхода для построения концептуально новых катализаторов асимметрического образования связи C-C и C-гетероатом, а также синтез энантиомерно обогащённых биологически активных соединений, в том числе, труднодоступных энантиомерно чистых небелковых  $\alpha$ -аминокислот, безусловно, обладает и актуальностью, и фундаментальной и практической значимостью.

Необходимо отметить, что автору удалось достичь поставленной цели. В частности, был создан новый класс хиральных металл-темплатных катализаторов на основе комплексов Cu(II) и Co(III) с функциями доноров водородной связи для асимметрических реакций, изучена каталитическая активность синтезированных хиральных комплексов Cu(II) как кислот Льюиса в реакции Анри и проведено сравнение с активностью хиральных металл-темплатных катализаторов на основе комплексов Co(III). Были разработаны металл-темплатные

катализаторы на основе комплексов Ir(III), в том числе гетерогенные, с хиральностью на атоме металла, для применения в проблемных асимметрических трансформациях. Были разработаны новые методы металл-темплатного синтеза труднодоступных энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминокислот (триазол- и изохинолон-содержащих аминокислот,  $\beta$ -арилзамещенных цистеинов, энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминокислот с  $\gamma$ -третичными и четвертичными углеродными центрами, перфторалкил- и галоген-содержащих  $\alpha$ -аминокислот) путём металл-катализируемой функционализации лигандной сферы хиральных комплексов Ni(II).

Принципиальных вопросов к существу работы после прочтения автореферата диссертации Ларионова В.А. не возникает. Тем не менее, имеются следующие замечания:

- 1) На стр. 9 автореферата автор сообщает, что в качестве объектов исследования были выбраны октаэдрические хиральные комплексы кобальта (III). Хотелось бы видеть хотя бы краткое обоснование выбора объектов исследования – чем эти комплексы примечательны, в чем их отличие от других известных комплексов, и какие преимущества может дать их использование?
- 2) По прочтении раздела 1.6 автореферата (стр. 17), посвященного каталитическому окислению халконов, возникает сразу несколько вопросов. В частности, несмотря на то, что в тексте говорится о 16 синтезированных соединениях, структуры этих соединений в автореферате не приводятся (имеется лишь общая структурная формула на Схеме 8, без указания конкретных заместителей), что не позволяет оценить границы применимости метода. Кроме того, в начале раздела говорится о том, что *«окисление активированных олефинов ... в межфазных условиях является ... стандартной модельной реакцией для оценки активности и эффективности новых каталитических систем»*, при этом собственно сравнение синтезированных катализаторов с уже известными не проводится, что не позволяет сделать какие-то выводы о перспективах их использования.
- 3) Из текста автореферата не вполне понятно, являются ли комплексы иридия (III) **14**, упомянутые на стр. 26, новыми, и впервые полученными автором (тогда об этом стоило бы сказать явным образом)?
- 4) Имеется незначительное количество опечаток и оформительских недочетов, в частности, на схеме 1 отсутствует упомянутый в тексте (1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2-диамин; приведенный в тексте на стр. 12 выход реакции с бензилбромидом (88%) не соответствует указанному в Таблице 2 (62%); при указании потенциалов восстановления и окисления (стр. 22) стоило бы отметить, относительно какого электрода сравнения они измерены, и т.д.

Вышеуказанные замечания не влияют на общее благоприятное впечатление от работы. Диссертация Ларионова Владимира Анатольевича на тему «Металл-темплатный подход для построения хиральных катализаторов и асимметрического синтеза биоактивных молекул» представляет собой законченное исследование, результаты которого представляют несомненный теоретический и практический интерес. Высокий уровень, научная новизна, практическая направленность работы позволяют сделать заключение, что диссертация полностью соответствует требованиям п.п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения

ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г (в редакции от 20.03.2021 г.), а её автор – Ларионов Владимир Анатольевич – заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»,

Газизов Альмир Сабирович

Контактные данные Газизова А.С.:

Раб. тел.: +7(843)272-73-24; моб. тел.: +79376178914;

e-mail: agazizov@iopc.ru

Специальность, по которой: 1.4.3. (02.00.03)

Органическая химия.

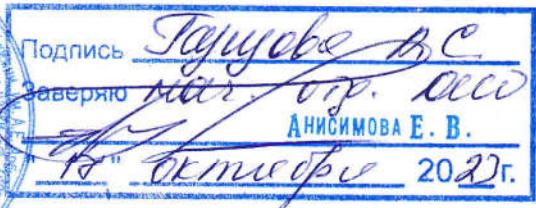
Адрес места работы:

420088, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д.8

Газизов А.С.



Подпись Газизова А.С. заверяю.



Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Бурилов Александр Романович

Контактные данные Бурилова А.Р.:

Раб. тел.: +7(843)272-73-24; моб. тел.: +79274196269;

e-mail: burilov@iopc.ru

Специальность, по которой защищена диссертация:

1.4.8. (02.00.08) Химия элементоорганических соединений.

Адрес места работы:

420088, Республика Татарстан, г. Казань, ул.

Арбузова, д.8

Бурилов А.Р.

Подпись Бурилова А.Р. заверяю:

