

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный университет»

С. В. Микушев

27 сентября 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» на диссертацию 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

Разработка новых удобных путей получения энантиомерно чистых соединений является одной из наиболее важных задач фармацевтической промышленности вследствие того, что более половины биологически активных соединений хиральны, а разные энантиомеры могут вызывать (и зачастую вызывают) разный отклик в биологических процессах. Использование асимметрического катализа с целью получения нужного энантиомера является наиболее рациональным приемом, так как оно, с одной стороны, позволяет минимизировать потери исходных веществ, связанные с превращением в «ненужный» энантиомер, и, с другой стороны, зачастую облегчают очистку нужного вещества.

На сегодняшний день парадигмой, определяющей направление развития области катализа, является переход к экологически чистым каталитическим системам, которые содержат в себе нетоксичные металлы или же вообще не содержат в себе атомов металла; в последнем случае имеет место органокатализ или биокатализ. Несмотря на преимущества органокатализаторов перед металлокомплексными катализаторами с точки зрения экологичности и устойчивости к кислороду воздуха и влаге, во многих случаях они имеют значительный недостаток – низкую каталитическую активность. В связи с этим диссертационная работа Ларионова Владимира Анатольевича обладает высокой актуальностью, фундаментальной и практической значимостью и новизной, так как в ней основной упор делается на решение сразу нескольких критически важных задач: (i) увеличение каталитической активности

органокатализаторов – доноров водородных связей – путём их координации к металлоцентрам и (ii) создание новых типов катализаторов преимущественно на основе умереннотоксичных металлов, в которых основным каталитическим центром является органический лиганд.

Диссертация изложена на 306 страницах (из которых основное обсуждение результатов изложено на 86 страницах), включает в себя 42 схемы, 17 рисунков и 9 таблиц и состоит из списка сокращений, введения, четырёх глав с обсуждением результатов, заключения, экспериментальной части и списка цитируемой литературы, охватывающего 398 источников. **Во введении** исчерпывающе представлена актуальность темы, формулируется цель работы и основные положения, выносимые на защиту. **Четыре последующие главы** посвящены, соответственно, описанию и обсуждению изученных процессов с использованием комплексов на основе кобальта(III), меди(II), иридия(III) и никеля(II). В **экспериментальной части** приводится подробное описание методик получения и выделения описанных в работе соединений, продуктов реакций, данные физико-химических методов анализа и описание процесса кинетического исследования. В **заключении** сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам, изложены перспективы дальнейшего развития тематики.

В ходе выполнения диссертационной работы Владимиром Анатольевичем был проведен детальный анализ процессов получения хиральных катализаторов и их использования для катализа реакций алкилирования и присоединения по Михаэлю субстрата О'Доннелла (основания Шиффа эфира глицина), эпоксицирования халконов и циклоприсоединения CO_2 к эпоксидам, окислительной димеризации 2-нафтаола, азид-алкинового циклоприсоединения, аннелирования арилгидроксаматов, реакций Анри, Назарова, Фриделя-Крафтса, Дильса-Альдера и Хека, а также серии радикальных процессов. Таким образом, в работе были не только созданы новые типы катализаторов, но и показана их практическая применимость в широком спектре органических реакций. Кроме того, углублены знания о подходе к синтезу новых классов небелковых аминокислот в энантиомерно чистой форме через металл-катализируемую функционализацию лигандной сферы хиральных комплексов никеля(II). Полученные аминокислоты являются перспективными соединениями для проведения биологических испытаний и разработки новых лекарственных препаратов.

После прочтения диссертации имеется ряд вопросов:

1) Проверяться ли в случае кобальта(III) структурная и конфигурационная стабильность катализаторов в условиях реакции в присутствии каждого компонента реакции в отдельности? Нуклеофильные компоненты реакции путём обратимого замещения органических лигандов способны приводить к частичной или полной рацемизации катализатора. Это приводит к неоднозначности интерпретации реакций, в которых был низкий энантиомерный избыток – он обусловлен низкой энергетической дифференциацией переходных состояний, приводящих к разным энантиомерам продуктов, или рацемизацией самих катализаторов?

2) Кобальт и никель являются существенно менее экологичными металлоцентрами, чем железо. Чем обусловлено то, что катализаторы не создавались на основе железа?

3) В таблице 2 на странице 27 указаны препаративные выходы продуктов реакции, но не указана и не обсуждается конверсия исходных субстратов. Выходы далеки от 100% вследствие неполной конверсии или неселективности протекания реакции? Если конверсия неполная, то предпринимались ли попытки провести реакцию до полной конверсии?

4) На странице 28 указано, что расчётные данные *«полностью согласуются с экспериментальными»*? Остаётся не ясным что имеется ввиду: согласуются на качественном уровне или количественном? Предпринимались ли попытки экспериментального вычисления энергии активации реакции?

5) На странице 29 в условиях реакции (Схема 11) указано, что реакция проводилась в атмосфере аргона. С какой целью? Не совсем понятно какой из компонентов реакции чувствителен к кислороду в условиях реакции.

6) На странице 33 высказывается предположение о том, что *«протон гидроксильной группы образует внутримолекулярную водородную связь с иминовым азотом (Рис. 5), тем самым стабилизируя основание Шиффа и способствуя его количественному образованию, а также увеличивая как стабильность целевого субстрата, так и кислотность α -протонов глицина»*. Предпринимались ли попытки экспериментального подтверждения этого предположения, например, метилированием гидроксигруппы и сравнением реакционной способности субстрата, не имеющего

соответствующего протона, с гидроксипроизводным? С чем диссертант связывает то, что происходит селективное *C*-алкилирование без затрагивания ОН группы фенола?

7) На странице 46 высказывается предположение о том, что «*Вероятной причиной низкой активности является то, что полимерная структура комплекса $Cu(II)$ (S)-15 OAc^- не успевает диссоциировать на мономеры*». Предпринимались ли попытки экспериментального подтверждения этого предположения?

8) Из приведённых в тексте диссертации данных утверждение о том, что «...ион $Cu(II)$ не участвует в прямой активации карбонильной группы альдегида по типу кислоты Льюиса...» (с. 47) кажется недостаточно подтверждённым. Это предположение требует дополнительной экспериментальной верификации. Наличие воды может приводить к облегчению депротонирования нитрометана или его изомеризации в *аци*-нитроформу, а альдегид при этом может координироваться к металлоцентру.

9) На схеме 25 (с. 54) предполагается первичное замещение ацетонитрильного лиганда на бромидный. На основе чего сделано такое предположение? Если к этому нет экспериментальных предпосылок, то с какой целью в предполагаемый механизм введена эта стадия? Если предпосылки есть, то их следовало в явном виде представить в диссертации.

10) Реакции на схеме 33 и далее на схемах 34 и 35: проводилась ли оценка влияния координации лиганда к никелю(II) на скорость и условия конечной структурной модификации органического лиганда? Например, при азид-алкиновом сочетании в лиганде уже имеется сформированный энантиомерный центр. Как изменились бы условия протекания этой стадии, если бы лиганд предварительно был декоординирован с металлоцентра (переход **27a** в **28**, но в случае декоординированного субстрата)?

В работе имеется небольшой ряд опечаток и неудачных выражений: в частности, «важнейшиж» (с. 9; орфографическая ошибка), «сыше» (с. 9; орфографическая ошибка), «Макмиллау» (с. 14; орфографическая ошибка), «кинетический барьер реакции» (с. 15; лучше было написать просто «барьер реакции» или «энергия активации»), «за счёт пространственного расположение ахиральных...» (с. 17; синтаксическая ошибка), «Еноны» (с. 31; орфографическая ошибка), «служит, лишь, в качестве» (с.32; пунктуационная ошибка), «четвертичные аммонийные соли,

предоставляющие нуклеофильную компоненту» (с. 37; следовало сделать акцент на анионе, а не катионе, так как аммонийный катион сам по себе не нуклеофилен), «**давал** целевой циклические карбонаты» (с. 41; не совсем уместно использование слова «давал» и синтаксическая ошибка), «Было найдено, что порядок по альдегиду равен 1, по нитрометану – 0, а по катализатору – 2» (с. 46; опечатки в частных порядках; сделанный вывод соответствует порядкам, представленным в оригинальной статье – 1 по нитрометану и 0 по альдегиду), «масс-спектрокопии» (с. 46; должно быть «масс-спектрометрии»), «достигать **высокий** уровень энантиоконтроля» (с. 54; синтаксическая ошибка), «улучшения биологической активности и **стабильность**» (с. 61; синтаксическая ошибка), «изохинол-содержащих» (должно быть «изохинолон-содержащих» или «изохинолин-содержащих»; с. 67, 68), «Таким образом, впервые показано, что как структура субстрата, так и объемный катализатор способны контролировать образование труднодоступного термодинамически невыгодных 4-замещенных изохинолонов» (с. 68; несколько разных ошибок), «1Н-индолаланинов» (должно быть «1Н-индолилаланинов»; с. 70), соединение **6в** и ему подобные ниже: сочетание *dr* 1.2:1, *ee* 72% не совсем корректно указывать, так как *ee* имеет смысл только для индивидуальных диастереомеров (с. 102 и далее по аналогии), для соединения **11п** не стоило приводить стереодескрипторы, так как написано, что энантиомерную чистоту вещества не определяли, соединения **35** и **36** в экспериментальной части неверно названы диастереомерами – это региоизомеры (с. 187).

Стоит отметить, что относительно объёма работы количество ошибок невелико, что свидетельствует о том, что текст диссертации был очень тщательно вычитан диссертантом.

Сделанные замечания ни в коей мере не снижают высокой оценки диссертационной работы Ларионова Владимира Анатольевича. Автором проведено актуальное и очень хорошо спланированное исследование по всестороннему изучению катализа органических реакций с использованием хиральных металлокомплексных катализаторов, в которых основным каталитическим центром являются органические лиганды, выступающие донорами водородных связей. Структуры полученных соединений однозначно установлены с помощью методов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F , рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии, что определяет

достоверность результатов и выводов, сделанных автором. Кроме того, результаты некоторых каталитических реакций были объяснены с помощью квантово-химических расчетов (DFT). О высокой квалификации диссертанта свидетельствует содержательный и всесторонний литературный обзор и наличие трёх обзорных статей по тематике исследования, а также и то, что экспериментальные результаты диссертационной работы опубликованы в топовых международных химических журналах, почти все из которых относятся к первому квартилю по индексу SJR (13 статей).

Результаты диссертационной работы могут быть полезны для организаций, работающих в области химии органических соединений, элементоорганических соединений и катализа: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (МГУ, г. Москва), Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ, г. Санкт-Петербург), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН, г. Москва), Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (г. Нижний Новгород), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова (НИОХ СО РАН, г. Новосибирск), Институт металлорганической химии им. Г.А. Разуваева (г. Нижний Новгород), Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН (г. Новосибирск), Казанский федеральный университет (КФУ, г. Казань), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН (г. Казань), Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН (г. Уфа), Институт нефтехимии и катализа РАН (ИНК РАН, г. Уфа), Институт химии им. А.Е. Фаворского РАН (г. Иркутск) и в других организациях, связанных с исследованиями в области гомогенного катализа.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа Ларионова В.А. «Металл-темплатный подход для построения хиральных катализаторов и асимметрического синтеза биоактивных молекул», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, является законченным научно-квалификационным исследованием, которое по актуальности, объему экспериментального материала, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям ВАК РФ, установленным пунктами 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции, а ее автор **Ларионов Владимир Анатольевич** заслуживает присвоения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв подготовлен доктором химических наук, профессором кафедры органической химии СПбГУ Болотиным Дмитрием Сергеевичем.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры органической химии СПбГУ 05.09.2023, № протокола 43/6/6-02-3.

Ростовский Николай Витальевич

доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия)

доцент с возложением исполнения обязанностей заведующего кафедрой

органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., д. 26, Институт химии СПбГУ

тел. +79118435345, e-mail: n.rostovskiy@spbu.ru

Болотин Дмитрий Сергеевич

доктор химических наук (специальность 1.4.8. Химия элементоорганических соединений)

профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., д. 26, Институт химии СПбГУ

тел. +79502220556, e-mail: d.s.bolotin@spbu.ru

Подписи Ростовского Николая Витальевича и Болотина Дмитрия Сергеевича удостоверяю.

И.о. начальника
отдела кадров № 3
И.И. Константинова



Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», СПбГУ

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Телефон: +7 (812) 328-97-01

E-mail: spbu@spbu.ru