

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИНЭОС РАН

чл.-корр. РАН, д.х.н. Трифонов А. А.

15 июня 2023 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова  
Российской академии наук (ИНЭОС РАН)**

Диссертационная работа «Металл-темплатный подход для построения хиральных катализаторов и асимметрического синтеза биоактивных молекул», представляемая на соискание ученой степени доктора химических наук, выполнена в лаборатории асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН). В период подготовки диссертации соискатель Ларионов Владимир Анатольевич работал в лаборатории асимметрического катализа ИНЭОС РАН в должности инженер-исследователя (ноябрь 2011 г. – январь 2015 г.), научного сотрудника (февраль 2015 г. – январь 2018 г.) и старшего научного сотрудника (январь 2018 г. – н. вр.).

В 2011 г. Ларионов В. А. окончил Башкирский государственный университет с присуждением квалификации «магистр» по направлению «Химия» со специализацией «Биоорганическая химия». В 2014 г. Ларионов В. А. окончил аспирантуру ИНЭОС РАН и защитил кандидатскую диссертацию на тему «Хиральные стереохимически инертные положительно заряженные

металлокомплексы как катализаторы асимметрических превращений» по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

**Научный консультант диссертационной работы** – Малеев Виктор Иванович, доктор химических наук, заведующий лабораторией асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

**В ходе обсуждения доложенных результатов диссертационного исследования были заданы следующие вопросы:**

– д.х.н. Логинов Д. А. Можете ли рассказать более подробно о квантово-химических расчетах, которые объясняют региоселективность присоединения индолов к комплексу никеля?

– д.х.н. Белкова Н. В. Что выступает в качестве основания в реакции Анри при катализе комплексом меди?

– чл.-корр. РАН, д.х.н. Трифионов А. А. Пробовали ли использовать электрохимический подход для генерации радикалов в представленных реакциях?

– д.х.н. Шубина Е. С. Каким образом влияет природа противоиона катализатора в реакции циклоприсоединения молекулы углекислого газа к эпоксидам? Как согласуются данные DFT расчетов с экспериментальными данными по поводу стереоопределяющей стадии реакции присоединения по Михаэлю субстрата О’Доннелла?

– д.х.н. Кочетков К. А. Как получали хиральные октаэдрические комплексы иридия(III)?

– д.х.н. Филиппов О. А. Оценивали ли энергию водородных связей в комплексах кобальта? Где будут использоваться полученные в ходе работы биологически активные соединения?

**По итогам обсуждения было сделано заключение** о том, что диссертационная работа Ларионова Владимира Анатольевича «Металл-темплатный подход для построения хиральных катализаторов и асимметрического синтеза биоактивных молекул» вносит весомый вклад в развитие области

асимметрического катализа и асимметрического синтеза хиральных молекул. Выводы, сформулированные соискателем, теоретически и экспериментально обоснованы, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Решенные в работе задачи представляют значительный интерес для фундаментальной и прикладной науки в области органической химии.

**Актуальность темы исследования** связана с тем, что в настоящее время практически 2/3 всех лекарственных препаратов, применяемых в медицине, являются хиральными соединениями. В связи с этим одной из наиболее приоритетных задач для фарминдустрии является синтез биологически активных соединений и субстанций в энантиомерно чистой форме. На сегодняшний день наиболее привлекательными и надежными методами для получения новых хиральных молекул в энантиомерно чистом виде служат синтетические методы – стехиометрический асимметрический синтез и асимметрический катализ. Катализ с использованием хиральных индукторов является универсальным по ряду причин: 1) огромный диапазон возможных реакционных условий; 2) отсутствие принципиальных ограничений по реагентам, субстратам и растворителям; 3) новейшие синтетические металлокомплексные асимметрические катализаторы уже превосходят по своей каталитической способности природные ферменты и т.д. С другой стороны, стехиометрический асимметрический подход с использованием хиральных вспомогательных реагентов (лигандов) помогает решать более сложные задачи тонкого органического синтеза. В следствии этого очевидна необходимость разработки как новых классов эффективных асимметрических катализаторов, лишенных, по крайней мере, некоторых недостатков обоих подходов, так и новых стехиометрических методов синтеза труднодоступных биоактивных молекул – потенциальных кандидатов для разработки новых фармпрепаратов.

**Личный вклад автора** состоит в выборе тематики исследований, постановке задач, интерпретации всех полученных результатов и их обобщении, формулировке выводов, которые выносятся на защиту. Автор диссертации участвовал в подготовке и проведении экспериментов, написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях

различного уровня. По тематике представленной работы под руководством автора была успешно защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, а также 3 дипломные работы. По теме диссертационной работы за период с 2015 г. по 2022 г. опубликовано 22 научные работы (3 обзора и 19 экспериментальных статей) в журналах, рекомендованных ВАК.

**Научная новизна и практическая значимость работы** подтверждается тем, что соискателем были впервые разработаны хиральные катализаторы нового типа, представляющие собой положительно заряженные стереохимически инертные комплексы  $\text{Co(III)}$ , имеющие, кроме хиральных лигандов, ещё и меридиональную хиральность (хиральность на атоме металла) и обладающие возможностями бифункциональных катализаторов. Было показано, что полученные хиральные комплексы  $\text{Co(III)}$  выступают в качестве эффективных межфазных переносчиков в реакциях энантиоселективного алкилирования третбутилового эфира основания Шиффа глицина (субстрат О'Доннелла), где выходы целевых продуктов достигали 88%, а *ee* 92%; в реакции присоединения по Михаэлю данного субстрата к активированным олефинам были получены производные глутаминовой кислоты с выходами до 99% и энантимерной чистотой до 96% *ee*; в реакции окисления халконов в присутствии перекиси водорода были выделены практически важные эпоксиды с *ee* до 55%. На следующем этапе удалось вовлечь в катализ и противоион комплекса, тем самым продемонстрировав его бифункциональный характер. Так, комплексы  $\text{Co(III)}$  с иодид-анионом на внешней сфере (выполняющего роль нуклеофильного агента) эффективно катализировали реакцию циклоприсоединения углекислого газа с рацемическими эпоксидами, образуя высокомаржинальные циклические карбонаты с выходами до 99%. В случае кинетического расщепления удалось достичь фактор селективности  $s = 2.8$ . Переход от комплексов  $\text{Co(III)}$  к стабильным металл-темплатным комплексам  $\text{Ir(III)}$  исключительно с хиральностью на атоме металла позволил получить эффективные кислоты Льюиса для кинетического расщепления различных эпоксидов с фактором селективности до 16.6. Кроме того, используя данную каталитическую систему в асимметрической реакции циклизации по Назарову был

получен ряд важнейших дигидропирановых и индольных производных с асимметрической индукцией до 99%. Дальнейшая иммобилизация Ir(III) комплекса на полимерную подложку позволила получить легко регенерируемый гетерогенный катализатор для асимметрического алкилирования индола по Фриделю-Крафтсу и реакций присоединения по Дильсу-Альдеру с получением целевых продуктов с энантиомерной чистотой свыше 97%. Продемонстрировано, что катализатор сохраняет свою активность и стереоиндуцирующую способность минимум до 15 циклов. Использование легкодоступных стереохимически инертных комплексов Ni(II) в качестве хиральных субстратов позволило получить труднодоступные  $\alpha$ -АК в энантимерно чистой форме. В частности, с помощью реакции клик-химии был получен ряд триазол-содержащих  $\alpha$ -АК. Присоединение гидроксаматов к тройной связи комплексов Ni(II) с помощью Rh(III)-катализируемой реакции C-N активации впервые позволило получить энантимерно чистые  $\alpha$ -АК с изохинолоновым фрагментом. Кроме того, был разработан первый метод асимметрического синтеза 1H-индолаланинов и новый практически важный метод асимметрического синтеза  $\beta$ -арилзамещенных производных цистеина путем последовательной Pd(II)-катализируемой реакции кросс-сочетания по Хеку и реакции гидротииолирования. Путем радикального присоединения коммерчески доступных олефинов и перфторалкил иодидов к двойной связи дегидроаланинового комплекса Ni(II) удалось получить  $\alpha$ -АК с  $\gamma$ -третичными и четвертичными углеродными центрами и  $\beta$ -фторалкил аланины. Таким образом, с помощью предложенного металл-темплатного подхода были разработаны эффективные и простые методы каталитического и стехиометрического асимметрического синтеза востребованных как в медицине, так и в фарминдустрии биологически активных хиральных соединений, таких как труднодоступные  $\alpha$ -АК, эпоксиды, циклические карбонаты,  $\beta$ -нитроспирты, производные индолов и дигидропиранов.

Диссертационная работа Ларионова Владимира Анатольевича «Металл-темплатный подход для построения хиральных катализаторов и асимметрического синтеза биоактивных молекул» является законченным исследованием и полностью

соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к научно-квалификационным работам на соискание ученой степени доктора химических наук и рекомендуется к защите на Диссертационном совете 24.1.161.01 при Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании секции Ученого Совета по элементоорганическим соединениям с участием членов Диссертационного совета 24.1.161.01, сотрудников лаборатории асимметрического катализа и лаборатории гидридов металлов ИНЭОС РАН 14 июня 2023 г. **Присутствовало на заседании 25 человек:** чл.-корр. РАН, д.х.н. Трифонов А. А. (член совета), д.х.н. Белкова Н. В. (член совета), д.х.н. Кочетков К. А. (член совета), д.х.н. Логинов Д. А. (член совета), д.х.н. Перегудов А. С. (член совета), д.х.н. Сиваев И. Б. (член совета), д.х.н. Федорова О. А. (член совета), д.х.н. Шубина Е. С. (член совета), д.х.н. Брель В. К. (член совета), д.х.н. Волошин Я. З. (член совета), д.х.н. Айсин Р. Р., д.х.н. Корлюков А. А., д.х.н. Осипов С. Н. (член совета), д.х.н. Малеев В. И. (член совета), д.х.н. Бурлаков В. В., д.х.н. Филиппов О. А., к.х.н. Ольшевская В. А. (член совета), д.х.н. Перекалин Д. С., д.х.н. Моисеев С. К., к.х.н. Гуткаева З. Т., к.х.н. Савельева Т. Ф., к.х.н. Москаленко М. А., к.х.н. Титов А. А., к.х.н. Буяновская А. Г., к.х.н. Гулакова Е. Н. **Результаты голосования:** «за» – 25 чел., «против» – 0 чел., «воздержались» – 0 чел. (Протокол № 4 от 14 июня 2023 г.).

Председатель заседания

д.х.н. Белкова Н. В.

Ученый секретарь заседания

д.х.н. Кочетков К. А.

15 июня 2023 г.

Подписи д.х.н. Белковой Н. В. и  
заверены.

Ученый секретарь ИНЭОС  
к.х.н. Гулакова Е. Н.

