

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский государственный  
университет имени М.В.Ломоносова»



*А.А.Федянин*  
А.А.Федянин

«*12*» *марта* 2023 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на диссертационную работу Никерова Дмитрия Сергеевича на тему «Хиральные аддукты Ni(II)-катализируемой реакции Михаэля нитроолефинов с стереоселективным синтезе неароматических гетероциклических систем», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В состав огромного количества природных соединений, фармацевтических субстанций и агрохимикатов входят структурные фрагменты неароматических гетероциклов. Особенное значение играют такого рода соединения для создания лекарственных препаратов, и среди них лидируют производные пиперидина. Хорошо известно, что биологическая активность хиральных производных насыщенных гетероциклов определяется их абсолютной конфигурацией, в связи с чем особую актуальность приобретает разработка эффективных методов получения оптически активных гетероциклических соединений. Большинство известных методов для синтеза хиральных производных N- и O-гетероциклов используют природные оптически активные соединения. Наиболее эффективным современным решением данной задачи является применение асимметрических каталитических реакций, в частности, использование каскадных превращений, протекающих при стереоконтроле со стороны уже ранее сформированных хиральных центров. Одним из наиболее активно изучаемых направлений в этой области является использование комплексов металлов – хиральных кислот Льюиса в качестве катализаторов в асимметрической реакции Михаэля. Развитию

этой разновидности каталитических реакций посвящено настоящее диссертационное исследование.

### **Основное содержание диссертационной работы**

Диссертация имеет классическую структуру и состоит из Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Выводов и Списка литературы. Работа изложена на 263 страницах, содержит 16 таблиц, 28 рисунков, 4 схемы, список цитируемой литературы включает 498 наименования.

Во *Введении* автор четко формулирует актуальность данного исследования, его научную новизну, цель и задачи работы, теоретическую и практическую значимость, им сформулированы основные положения, выносимые на защиту, и личный вклад в выполненное исследование.

*Обзор литературы* посвящен нескольким взаимосвязанным аспектам: основным типам катализаторов асимметрической реакции Михаэля, изучению механизма данного процесса, образованию гетероциклических фрагментов в ходе постадийного синтеза и в результате каскадных превращений. Весь этот материал непосредственно связан с собственным исследованием автора. В первой части обзора рассмотрено большое многообразие используемых хиральных катализаторов, среди которых металлокомплексы на основе хиральных диаминов, бисоксазолинов, N,N'-диоксидов, оснований Шиффа, БИНОЛа. Именно металлокомплексы на основе хиральных диаминов являются наиболее важными для данной диссертационной работы, поскольку именно эти металлокомплексные катализаторы использованы автором в собственных исследованиях. Широкий круг гетероциклических соединений, подходы к которым в условиях асимметрического катализа рассмотрены диссертантом: пирролидины, пирролидин-2-оны, пирролины, различные шестичленные азотсодержащие гетероциклы, полициклические азотсодержащие гетероциклы и ряд кислородсодержащих гетероциклов. В целом обзор литературы чрезвычайно обширен, он занимает около ста страниц, в его рамках рассмотрено 338 публикаций. Он хорошо систематизирован, показаны выходы получаемых соединений и их оптическая чистота, и данная часть работы является ценной для желающих подробно изучить возможности реакции Михаэля в асимметрическом варианте.

*Обсуждение результатов* – центральная часть диссертационного исследования. Основным достижением Д.С. Никерова можно считать то, что он показал возможность чрезвычайно широкого применения Ni(II) комплекса хирального N,N'-добензилциклогексан-1,2-диамина для получения оптически активных производных азот-

и кислородсодержащих соединений в результате каскадных превращений, первым из которых является асимметрическая реакция Михаэля. Следует подчеркнуть, что хотя данный комплекс описан около 15 лет тому назад, ранее он не использовался в такого рода многостадийных процессах, а для каскадных реакций применяли более дорогостоящие комплексы с такими хиральными лигандами, как диамины и диимины (N,N-лиганды), дифосфины (P,P-лиганды), фосфины (P,N-лиганды), бисоксазолины, БИНОЛфосфорная кислота и т.д. Кроме того, для объяснения получаемых результатов автором проведено квантово-химическое моделирование и экспериментальное исследование механизма асимметрической реакции Михаэля с участием 1,3-дикарбонильных соединений. В результате в работе синтезированы разнообразные ценные хиральные гетероциклические соединения, такие как 3,4-дизамещенные  $\gamma$ -бутиролактоны, пирролидин-3-илфосфоновые кислоты, тетрагидро-2H-пиран-3-илфосфонаты и 4,5-дигидрофураны. Несмотря на то, что выходы целевых соединений находятся в широком диапазоне и далеко не всегда высоки, они получены с высокими значениями энантиомерной чистоты, что важно для практического применения. Следует отметить, что первая стадия в описанных каскадных превращениях зачастую проходит с высокими выходами и трудности возникают в основном на этапе циклизации.

*Экспериментальная часть* содержит описание методик получения соединений, их хроматографического выделения, спектров ЯМР, ИК, данные элементного анализа. Эта часть работы характеризуется тщательностью оформления, для хиральных соединений указаны углы вращения, также приводится методика определения магнитной восприимчивости хирального комплекса никеля. Вся совокупность экспериментальных данных однозначно свидетельствует о надежности полученных результатов.

*Выводы* полно и емко характеризуют основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования.

*Список литературы*, оформленный по правилам, содержит 498 наименования, представляющих в основном работы последних 10-15 лет, что подчеркивает актуальность темы исследования.

#### **Достоверность результатов и выводов**

Достоверность представленных в работе научных результатов подтверждается их непротиворечивостью, согласием между собой экспериментальных исследований, а также с данными других исследователей, описанных в обзоре литературы. Исследование проведено с использованием адекватных современных инструментальных методов на сертифицированном и поверенном оборудовании. Особенно следует подчеркнуть

широкое использование ВЭЖХ для исследования энантиомерной чистоты соединений, двумерных спектров ЯМР для доказательства строения полученных продуктов, а также данных РСА для ключевых структур. Цель и задачи исследования четко сформулированы и взаимно согласованы с выводами по работе, которые отражают ее основные результаты. Собственные труды автора представлены в 12 публикациях, из которых три опубликованы в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ. Работа прошла достаточную апробацию, результаты исследований докладывались на всероссийских конференциях. Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, автореферат четко и логично структурирован, содержит всю необходимую информацию.

#### **Научная новизна, практическая и теоретическая значимость**

Автором исследована каталитическая активность ряда комплексов Ni, Cu и Mg с хиральными азотсодержащими лигандами в асимметрической реакции Михаэля. Методом DFT определены энергетические профили реакции Ni(II)-катализируемого присоединения по Михаэлю, при этом показана важная роль водородной связи между аминогруппами хирального лиганда и нитроолефином для асимметрической индукции в этой реакции. В результате асимметрической реакции Михаэля получены энантиомерно обогащенные аддукты 1,3-дикарбонильных соединений,  $\beta$ -кетозэфиров и  $\beta$ -кетофосфонатов с нитроолефинами, показано, что реакции протекают с высокой энантиоселективностью (до 99% *ee*) и отличной диастереоселективностью (*dr* до 1:0).

Д.С. Никеров впервые осуществил стереоселективный синтез кислород- и азотсодержащих гетероциклов с несколькими смежными асимметрическими центрами на основе постадийных и каскадных превращений нерацемических аддуктов Михаэля. В результате получены хиральные 3,4-дизамещенные дигидрофуран-2(3H)-оны, пирролидин-3-илфосфоновые кислоты с тремя стереоцентрами, полизамещенные тетрагидро-2H-пиран-3-илфосфонаты в виде индивидуальных энантиомеров с пятью асимметрическими центрами. Путем 5-экзо-тет-циклизации хиральных аддуктов Михаэля с  $\alpha$ -бромнитроолефинами впервые были получены транс-4,5-дигидрофураны с двумя стереоцентрами.

Таким образом, разработанные методы получения нерацемических гетероциклов из аддуктов Михаэля позволяют синтезировать хиральные замещенные  $\gamma$ -бутиролактоны, пирролидин-3-илфосфоновые кислоты, тетрагидро-2H-пиран-3-илфосфонаты, 4,5-дигидрофураны. В развитие данного исследования можно предложить проведение широкого тестирования полученных соединений на биологическую активность, синтез целевой библиотеки соединений, содержащих в своем составе хиральные

гетероциклические фрагменты, соответствующие изученным в данной диссертации. Разработанные автором диссертации синтетические методы могут быть использованы для получения и других неароматических N- O-гетероциклических соединений, представляющих интерес для фармакологии. Полученные данные могут быть использованы в практике научных лабораторий Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова (Казань), Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, профильных кафедр химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева.

#### **Соответствие работы заявленной научной специальности**

Работа Д.С. Никерова посвящена разработке методов получения хиральных гетероциклических соединений посредством асимметрической реакции Михаэля и последующих каскадных превращений. В связи с этим диссертация соответствует следующим пунктам специальности 1.4.3. – «Органическая химия»: 1) выделение и очистка новых соединений; 3) развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 10) исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

#### **Замечания по тексту диссертации и автореферата**

По работе Д.С. Никерова можно высказать несколько замечаний.

- 1) Несмотря на огромный размер обзора литературы, автору следовало бы более подробно остановиться на данных по использованию Ni(II) с лигандами L1-L3, поскольку комплекс с L1 является ключевым в его собственном исследовании. Было бы интересно узнать больше деталей о разнообразных реакциях, представленных на обобщающей схеме (С. 13).
- 2) Обзор литературы не содержит выводов, которые могли бы сориентировать читателя в таком сложном массиве информации.
- 3) В рамках собственного исследования на каких-то отдельных показательных примерах было бы интересно сравнить результаты, полученные при использовании катализатора **8**, с результатами применения некоторых других катализаторов, описанных в литературе для этой реакции.
- 4) При циклизации продуктов присоединения выходы гетероциклов изменяются в очень широких пределах, от 15 до 90%. Желательно было бы обсудить такое различие.
- 5) В диссертации и автореферате желательно было бы пронумеровать схемы (таблицы и рисунки пронумерованы).

6) В автореферате в Табл. 1 (С. 18) не указаны выходы соединения **36**, а указано, что это основной продукт. В диссертации это же замечание для того же продукта относится к Табл. 9 (С. 142) и соединению **78**.

7) В автореферате на С. 19 на схеме ошибочно указан комплекс **8** вместо **7**.

8) Не совсем понятна необходимость спектров ИК и элементного анализа для описанных органических соединений.

Указанные замечания несколько не снижают общего сугубо положительного впечатления от данной большой и добротной работы, выполненной тщательно и на очень высоком теоретическом и экспериментальном уровне.

Таким образом, представленная на рассмотрение диссертация Д.С. Никерова является законченной квалификационной работой, характеризующейся цельностью и внутренним единством. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Никеров Дмитрий Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Отзыв подготовил д.х.н., в.н.с. Аверин Алексей Дмитриевич

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, протокол заседания № 30 от «15» марта 2023г.

Заведующий кафедрой органической химии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

д.х.н. профессор

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +7 (495) 939 22 76

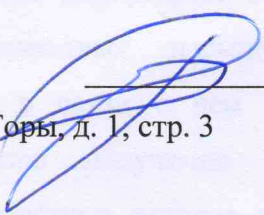
Электронная почта: nenajdenko@gmail.com


Секретарь заседания

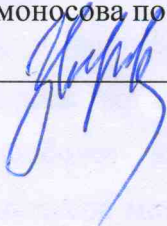
Зам. декана Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова по научной работе,

д.х.н



  
Ненайденко В.Г.

  
Белоглазкина Е.К.

  
М.Э.Зверева