

## ОТЗЫВ

официального оппонента Боярского В. П. на диссертационную работу  
Резникова Александра Николаевича  
«Синтез нерацемических полифункциональных субстратов на основе  
реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами  
переходных металлов»,

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук  
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Резникова Александра Николаевича посвящена изучению асимметрического катализа реакции Михаэля с использованием С-нуклеофилов. Асимметрический катализ различных конструктивных реакций комплексами переходных металлов с хиральными лигандами стал в последние десятилетия одним из важных направлений органического синтеза. Это вполне объяснимо, так как получение энантиомерно чистых продуктов является постоянной потребностью во всех отраслях промышленности, связанных с получением биологически активных препаратов (прежде всего, конечно, в фармацевтической отрасли). Хотя синтез из хиральных реагентов или синтез рацемических соединений с последующим хиральным разделением остаются пока преобладающими в производстве этих соединений, энантиоселективный катализ обладает значительными потенциальными преимуществами по сравнению с этими классическими процедурами. Хиральные катализаторы на основе комплексов являются мощным средством асимметрической индукции. И хотя наиболее модными сейчас среди этих реакций являются асимметрические реакции кросс-сочетания, но и реакции Михаэля с участием С-нуклеофилов и образованием новых асимметрических центров занимают в этом ряду важное место. Именно это определяет **актуальность** данной работы.

В литературном обзоре автор всесторонне проанализировал имеющиеся в литературе данные по реакции асимметрического присоединения карбонильных производных к различным акцепторам Михаэля при катализе комплексами металлов, а также по особенностям используемых при этом хиральных лигандов. Особо хочу отметить глубокую проработку вопроса о механизме хиральной индукции в этом процессе.

В настоящей работе в качестве субстратов для присоединения С-нуклеофилов автор рассматривает нитроалкены. Эти субстраты хороши тем, что получающиеся в результате асимметрического катализа аддукты являются по своей сути замещенными нитроалканами, а значит, удобными исходными соединениями для получения энантиомерно чистых аминов или продуктов гетероциклизации с определенной стереохимией. Поэтому выбор Александром Николаевичем объектов исследования представляется оправданным.

В ходе выполнения исследований автором был получен ряд **новых научных результатов**. В частности, автором рассмотрено влияние природы металла

и лигандного окружения на каталитические свойства комплексов переходных металлов в изученной реакции, что позволило показать наибольшую эффективность комплексов Ni(II) с N,N'-дизамещенными производными циклогексан-1,2-диамина и дифенилэтан-1,2-диамина. Автор показал, что диастереоселективность процесса определяется объемом заместителя в  $\alpha$ -положении C-нуклеофила. Предложено несколько новых синтетических методологий, например, методология получения полифункциональных оптически активных сульфонов и фосфонатов с двумя стереоцентрами заданной конфигурации на основе асимметрической реакции Михаэля или методология стереоселективного синтеза полизамещенных карбо- и гетероциклических соединений с несколькими смежными асимметрическими центрами. На основе этой методологии впервые осуществлен синтез ряда гетероциклических соединений с более чем двумя стереоцентрами в виде индивидуальных изомеров. Этим продемонстрирован стереоконтроль со стороны сформированных в ходе асимметрической реакции Михаэля на формирование новых стереоцентров в ходе каскадных превращений. Все новые обнаруженные закономерности научно обоснованы автором.

**Практическая важность** диссертационной работы заключается в том, что автором разработаны удобные методы синтеза нескольких фармацевтических субстанций нейротропных препаратов. Преимущество заключается в использовании недорогих и синтетически доступных катализаторов – комплексов Ni(II), и в универсальности метода, позволяющего получать эти препараты по одной схеме. Более того, методы не только предложены, но и успешно апробированы в виде двух опытно-промышленных технологий на заводе АО «Олайнфарм». Проведена оценка биологической активности ряда синтезированных производных. О практической значимости и полезности разработанных методов свидетельствуют 7 патентов РФ, полученных автором.

**Достоверность** экспериментальных результатов, теоретических обобщений и выводов диссертации подтверждена использованием современных методов физико-химического анализа, наличием обширного экспериментального материала, глубоким и грамотно проведенным теоретическим анализом экспериментальных исследований, выполненных на высоком научном уровне. Все вновь полученные в ходе работы органические и координационные соединения полностью охарактеризованы.

Особенно хочется отметить такое важное достоинство работы, как органичное сочетание высокого научного уровня рассмотрения проблемы и постоянной практической ориентации. С одной стороны, диссертант хорошо разбирается в теоретических основах органической химии и корректно использует расчетные методы. С другой стороны, синтетические методики хорошо проработаны, причем с учетом их дальнейшего возможного применения в фармацев-

тической промышленности. Важно, например, то, что ряд методик, описанных в экспериментальной части, масштабированы на получение нескольких десятков граммов продукта.

**По работе имеются следующие вопросы и замечания:**

1. И в обзоре литературы, и в обсуждении результатов много внимания уделено влиянию нековалентных взаимодействий на конформации лигандов в комплексах и на стабильность тех или иных переходных состояний. При этом автор учитывает только такие классические нековалентные взаимодействия, как водородные связи. В то же время в последние десятилетия было обнаружено значительное количество других видов нековалентных взаимодействий. В частности, металлоцентр может участвовать в семикоординационных взаимодействиях, а нитрогруппа способна быть донором пи-дырки ( $\pi$ -hole взаимодействие). Рассматривалось ли автором (или упоминалось ли в литературе) наличие в исследуемых системах таких взаимодействий?
2. Автор в ходе работы получил ряд хиральных лигандов, некоторые из которых были синтезированы в виде рацематов, впоследствии разделенных на энантиомеры. При этом в ряде случаев в работе были использованы комплексы на основе обоих энантиомеров, но в разных реакциях. Делались ли попытки сравнения каталитической активности комплексов на основе энантиомерных лигандов в одних и тех же условиях (за исключением присоединения хиральных нуклеофилов, о чем в обсуждении результатов написано подробно)?
3. При изучении реакции присоединения диэтилмалоната к  $\omega$ -нитростиролу автор проводит реакцию в растворе в толуоле. Выбор растворителя аргументирован тем, что он является ненуклеофильным растворителем, не способным к координации с Ni(II), в котором хорошо растворяются реагенты и катализатор. Но таких растворителей несколько. Например, при проведении аналогичной реакции с 1-нитропентеном-1 (Таблица 2.6 в диссертации) оказалось, что несколько лучшие результаты дает проведение реакции в  $\text{CCl}_4$ . К сожалению, эта информация исчезла в автореферате, там указано (Таблица 3, строка 8), что реакция проводилась без растворителя. С другой стороны, реакция с нитровиниладамантаном лучше всего протекает без растворителя (хотя  $\text{CCl}_4$  при этом не испытывался). В связи с этим возникает несколько вопросов:
  - Каковы же на самом деле оптимальные условия для проведения реакции присоединения диэтилмалоната к алифатическим нитроалкенам?
  - Предпринимались ли попытки исследовать проведение катализируемого комплексом никеля присоединения диэтилмалоната к  $\omega$ -нитростиролу в других растворителях, отличных от толуола?

- Если в случае алифатических нитроалкенов проведение реакции в  $\text{CCl}_4$  действительно дает лучшие результаты, чем в толуоле или без растворителя, то нельзя ли, по мнению диссертанта, заменить  $\text{CCl}_4$  на менее токсичный галогенорганический растворитель?
- 4. Одним из синтезированных автором хиральных лигандов стал дибензилбициклооктандиамин (**L15**). Если судить по схеме синтеза, было бы проще и дешевле вместо него получить бициклогептановую систему (используя циклопентадиен вместо циклогексадиена в качестве исходного соединения). Предпринималась ли такая попытка, или бициклогептановая система в данном случае принципиально не подходит в качестве лиганда?
- 5. Есть ряд недостатков в оформлении работы:
  - Отсутствие нумерации большей части схем в литобзоре и в обсуждении результатов;
  - Отдельная нумерация в литобзоре (это приводит к тому, что разные соединения в разных частях диссертации имеют одинаковые номера);
  - В диссертации содержится некоторое количество опечаток, в том числе, в формулах на схемах (например, в структуре 18 на стр. 14) или в стереоскрипторах (лиганд **L15** на стр. 108);
  - Отсутствует примечание «д» к Таблице 2.2 (стр. 124).


Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проведенной работы, выполненной на высоком научном уровне. В целом, по сути самой работы и объему экспериментального материала диссертация Резникова А. Н. является законченным научным исследованием.

По теме диссертации опубликовано 17 статей в рецензируемых научных журналах (все 17 – в журналах Перечня ВАК) и тезисы 20 докладов на международных конференциях и всероссийских конференциях с международным участием, а также получено 7 патентов РФ. Печатные работы и автореферат полностью отражают содержание диссертации. На всех соавторов в диссертации даны ссылки. Результаты и выводы данной работы логичны и обоснованы.

Таким образом, можно заключить, что диссертация Резникова А. Н. является научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема современной органической химии, а именно созданы фундаментальные основы асимметрического катализа реакции Михаэля с участием C-нуклеофилов и нитроалкенов комплексами переходных металлов с хиральными вицинальными диаминами, открывающие возможность целенаправленного синтеза новых энантиомерно чистых биопрепаратов.

Диссертация Резникова Александра Николаевича «Синтез нерацемических полифункциональных субстратов на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами переходных металлов» полностью

соответствует требованиям п. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а также паспорту специальности 02.00.03 (органическая химия) по формуле и областям исследования, а ее автор, Резников Александр Николаевич, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Профессор кафедры физической органической химии Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,  
доктор химических наук, доцент  Боярский Вадим Павлович

198504, Россия, Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр., 26. Институт химии СПбГУ.

v.boiarskii@spbu.ru  
Тел. +7(921)9154284

Подпись проф. В. П. Боярского заверяю:

