

ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертационной работе на соискание ученой степени
кандидата химических наук Никерова Дмитрия Сергеевича на тему:
«ХИРАЛЬНЫЕ АДДУКТЫ Ni(II)-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ РЕАКЦИИ
МИХАЭЛЯ НИТРООЛЕФИНОВ В СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ
СИНТЕЗЕ НЕАРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СИСТЕМ»

по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»

Диссертационное исследование Никерова Д.С. посвящено использованию хиральных комплексов никеля для асимметрического присоединения СН-кислот к нитроолефинам и получению гетероциклов на основе продуктов этой реакции. Большое внимание уделяется преимуществам и ограничениям данного подхода. Актуальность работы обуславливается сразу несколькими факторами. Это и фундаментальная задача по установлению закономерностей работы с такими системами, и получение лекарственных препаратов и их аналогов.

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, насчитывающего 498 наименований.

В литературном обзоре собрано и описано большинство известных на данный момент работ по асимметрическим металлокомплексам для катализа реакции Михаэля. В отдельном разделе приводятся некоторые примеры по синтезу гетероциклов на основе продуктов реакции Михаэля. К достоинству данного раздела стоит отнести тщательный анализ литературы. Так, например, автор отдельно разбирает влияние среды, радиусы ионов металлов, природы субстрата и «угла прикуса лиганда» на энантиомерный избыток продуктов. Отдельно автор разбирает геометрию переходного состояния и ее влияние на вероятность достижения асимметрической индукции.

Обсуждение результатов разбито на пять разделов: исследование каталитической активности комплексов металлов; расчет энергетического профиля Ni(II)-катализируемой асимметрической реакции Михаэля и геометрии переходных состояний; асимметрический синтез 3,4-дизамещенных γ -бутиролактонов и (1R,5S)-1-фенил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она на основе хиральных аддуктов Михаэля; асимметрический синтез пирролидин-3-илфосфоновых кислот и тетрагидро-2H-пиран-3-илфосфонатов на основе хиральных аддуктов β -кетифосфонатов и нитроолефинов; асимметрический синтез 4,5-дигидрофуранов 5-экзо-тетрациклизацией хиральных аддуктов Михаэля с α -бромнитроолефинами. Автору удалось разработать методики получения ряда гетероциклов с высокой степенью энантиомерной чистоты, исходя из широкодоступных исходных соединений. Необходимо подчеркнуть легкость получения и низкую себестоимость лигандов для создания асимметрических катализаторов, что существенно расширяет возможности использования как в лабораторной практике, так и в промышленной. Отдельно стоит отметить, что автор обсуждает не только достоинства разработанных им подходов, но и ограничения.

Экспериментальная часть диссертации соответствует всем общепринятым стандартам для синтетических работ подобного рода. Строение всех полученных автором соединений надежно подтверждено данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектров, элементного анализа, углов оптического вращения. Особенно стоит отметить тщательность работы автора. Так для всех твердых соединений автор указывает температуры плавления и проводит отнесение сигналов в ЯМР спектрах.

Материал диссертационного исследования адекватно отражен в автореферате, а также в трёх научных статьях, опубликованных в международных журналах, включая такой как *Molecular Catalysis*. Результаты работы были также представлены на всероссийских конференциях. Разработанные Никеровым Д.С. синтетические методы могут быть

использованы в ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского, ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, ИОНХ им. Н. С. Курнакова РАН, а также в других научных коллективах. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна не вызывают сомнений.

По содержанию диссертации можно сделать следующие замечания и предложения:

1. Важное влияние на работу оказывают проведенные расчеты. Они позволяют сделать выводы о том, какие субстраты будут ограничениями для подхода. В качестве замечания можно отметить, что V3LYP в чистом виде сейчас стараются не использовать, поскольку он плохо учитывает дисперсионные взаимодействия. В случае использования этого функционала, лучше добавлять дисперсионную коррекцию (D3BJ). Также было бы неплохо провести расчеты всего профиля реакции, поскольку энантиоопределяющая стадия может быть не скоростью лимитирующей, а каталитический цикл на некоторых этапах может быть обратим.
2. Поскольку расчеты проводились для хлоридного комплекса никеля, логичным представляется поставить эксперимент с таким комплексом.
3. В обсуждении результатов указывается, что при получении лигандов **L2**, **L3** их энантиомерная чистота превышает 99%. Однако в экспериментальной части нет данных об измерении их энантиомерной чистоты методами хиральной хроматографии или сравнении углов оптического вращения с литературными данными. Реакции, приводящие к их получению, скорее всего, не должны приводить к рацемизации хиральных центров, но энантиомерный избыток исходного фенилэтиламина также не приводится.
4. При синтезе комплексов **8**, **9**, **10** автор использует двукратный избыток лигандов по отношению к никелю. При этом структуры

комплексов отличаются. В комплексе **8** оба лиганда входят в состав комплекса, а в комплексах **9** и **10** только один. Следовало бы обсудить доказательства строения полученных комплексов и причины такого различия.

5. В литературном обзоре логично было бы обсудить выбор различных оснований для различных катализаторов.
6. В таблице 1 литературного обзора следовало бы добавить колонку со значениями TON.
7. На странице 36 при обсуждении, что более слабые СН-кислоты обычно не подходят для этой реакции, стоило бы указать значение рКа, где проходит данная граница.
8. На странице 39 автор утверждает, что причина частого использования лигандов, обладающих осью симметрии C2 вызвана необходимостью уменьшить количество возможных диастереомерных переходных состояний. В действительности частое использование таких лигандов вызвано удобством их синтеза. Если, например, синтезировать саленовые лиганды на основе диаминов, не обладающих C2 симметрией, асимметрическая индукция всё равно может быть высокой при наличии достаточного стерического влияния.
9. В связи большим количеством работ по получению гетероциклов из продуктов реакции Михаэля, рассмотреть все варианты в рамках литературного обзора не представляется возможным. Однако на странице 57 не хватает объяснения по какому критерию автор выбирает некоторые примеры для рассмотрения. Так, например, в начале литературного обзора автор решает не рассматривать органокаталитические работы, но на странице 59 рассматривает такую работу.
10. Сложно полностью согласиться с автором, когда он утверждает, что подход получения скалемических пирролидин-2-онов, предложенный на страницах 60-61, является экономически

- выгодным, поскольку требует получения несимметричного малоната, с такими заместителями как фенил и трет-бутил.
11. Наличие выводов в конце литературного обзора или соответствующих глав усилили бы работу и упростили читателю понимание нерешенных задач в асимметрической реакции Михаэля.
 12. При хроматографическом выделении продуктов лучше указывать R_f продукта.
 13. В литературном обзоре при написании фамилии иностранного ученого лучше указывать фамилию сначала на русском языке, в скобках на английском. Например, «группа исследователей под руководством Фенга (X. Feng) разработала...».
 14. При описании ЯМР спектров для уширенных синглетов лучше указывать интервал химических сдвигов.
 15. В работе присутствует некоторое количество опечаток и стилистических несоответствий. Например, на странице 21 автор пишет «реакции Мукаяма-Михаэля» вместо «реакции Макаямы-Михаэля». На странице 22 автор пишет «Группа исследователей под руководством V. Singh занималось», вместо «занималась». На странице 73 автор пишет «Синтетическая доступность подобных хиральных алкалоидов сильно повлияло», вместо «повлияла». Для ряда продуктов в литературном обзоре автор забыл указать выходы и энантиомерные избытки продуктов (например, схема на странице 52).

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Никеров Дмитрий Сергеевич, безусловно заслуживает присуждения ученой

степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией No103,
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г.
Москва

Чусов Денис Александрович

03.03.2023

Контактные данные:

Телефон: +74991359291

Адрес электронной почты: chusov@ineos.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена
диссертация: 02.00.03 – «Органическая химия»

Адрес места работы:

119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, 28.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии
наук», № 103 лаборатория стереохимии металлоорганических соединений

Тел: +74991359291; e-mail: chusov@ineos.ac.ru

Подпись заведующего лаборатории стереохимии металлоорганических
соединений № 103 ФГБУН ИНЭОС РАН Чусова Д.А. заверяю,

Ученый секретарь ИНЭОС РАН,

Кандидат химических наук, Гулакова Е. Н.

