

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Резникова Александра Николаевича "Синтез нерацемических полифункциональных субстратов на основе реакций СН-кислот с нитроалканами, катализируемых комплексами переходных металлов", представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

**Актуальность темы диссертации.** Катализ представляет собой одно из ключевых направлений развития современной органической химии. Как минимум одна каталитическая стадия лежит в основе производства 90% коммерчески доступных продуктов. Кроме того, если речь идет о получении энантиомерно избыточных соединений, то наиболее выигрышный подход реализуется в случае, когда энантиоселективный синтез протекает при участии индуктора хиральности, взятого в катализическом количестве. Такое направление получило название асимметрического катализа. При этом именно асимметрический металлокомплексный катализ является одним из наиболее эффективных инструментов синтеза энантиочистых или, в общем случае, энантиоизбыточных органических и элементоорганических соединений. Такие продукты находят применение при получении лекарственных препаратов, витаминов, химических средств защиты растений, душистых веществ, пищевых добавок, а также ферроэлектрических жидких кристаллов и хиральных полимеров, обладающих нелинейными оптическими свойствами. В 2001 г. за успехи в разработке энантиоселективных реакций восстановления и окисления Р. Нойори, В. Ноулсу и Б. Шарплесу была присуждена Нобелевская премия по химии. В этой связи диссертационная работа Резникова А. Н., посвященная разработке новых подходов к синтезу энантиообогащенных производных  $\gamma$ -аминокислот, сульфонов, фосфонатов, а также полизамещенных карбо- и гетероциклических соединений на основе реакций СН-кислот с нитроалканами, катализируемыми металлокомплексами хиральных 1,2-диаминов, является, безусловно, актуальной.

Работа выполнялась в рамках ФЦП "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России" Министерства образования и науки РФ, государственного задания на проведение НИР, а также проектов, поддержанных Российским научным фондом и Российским фондом фундаментальных исследований.

### **Научная новизна работы:**

- Выявлено влияние природы металла и лигандного окружения на каталитические свойства комплексов переходных металлов в реакциях СН-кислот с нитроалкенами. Установлено, что октаэдрические комплексы Ni(II) с хиральными 1,2-диаминами являются наиболее эффективными катализаторами реакций 1,3-дикарбонильных соединений,  $\beta$ -кетосульфонов,  $\beta$ -кетосульфоксидов и  $\beta$ -кетофосфонатов с нитроалкенами; в ряду комплексов Ni(II) наибольшая энантиоселективность реакции ( $> 99\% ee$ ) достигается с N,N'-дизамещенными производными циклогексан-1,2-диамина и дифенилэтан-1,2-диамина.
- Разработаны методы синтеза нерацемических 3-замещенных производных ГАМК и 4-замещенных пирролидин-2-онов, обладающих нейротропной активностью; получены новые адамантил- и тетразолсодержащие производные ГАМК, перспективные в качестве ноотропных препаратов.
- Создана методология получения полифункциональных нерацемических сульфонов и фосфонатов с двумя стереоцентрами заданной конфигурации на основе асимметрической реакции Михаэля.
- Предложена методология стереоселективного синтеза полизамещенных карбо- и гетероциклических соединений с несколькими асимметрическими центрами, основанная на их последовательном формировании в ходе процессов восстановительной циклизации и каскадных превращений нерацемических продуктов реакции Михаэля.
- Впервые осуществлен синтез пирролидин-3-илфосфоновых кислот с тремя стереоцентрами посредством восстановительной циклизации нитрооксофосфонатов.
- Тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонаты, полизамещенные пиперидин-2-оны и циклогексаны в виде индивидуальных изомеров с пятью, четырьмя и шестью асимметрическими центрами соответственно получены в ходе каскадных реакций Анри/полуацетализации, нитро-реакции Манниха/лактамизации и присоединения по Михаэлю/альдольной конденсации.

**Практическая значимость.** Предложены методы синтеза фармацевтических субстанций нейротропных препаратов (*R*)-фенотропил, (*R*)-фенибут, (*R*)-баклофен, (*R*)-ролипрам и (*S*)-прегабалин с опорой на использование в качестве катализаторов доступных и недорогих комплексов Ni(II). Технология получения энантиомерно чистой субстанции (*R*)-фенотропила реализована компанией «OlainFarm» в промышленном масштабе. Результаты работы могут быть также использованы в вузовском учебном процессе, в частности при чтении соответствующих курсов лекций студентам МГУ,

СПбГУ, КФУ, НГУ и др., а также в научных исследованиях, проводимых в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, ИК им. Г.К. Борескова СО РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмиянова РАН.

**Формальные признаки диссертации.** Представленная автором диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия в области исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений. Диссертация построена традиционно, она состоит из введения, трех глав (обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части), заключения и списка использованных литературных источников. Рукопись изложена на 331 странице машинописного текста, содержит 19 таблиц и 37 рисунков. Список цитируемой литературы включает 455 наименований.

**Содержание диссертационной работы.** Во введении автором обоснован выбор направления исследований, сформулированы его актуальность, цель и задачи, а также научная новизна и положения, выносимые на защиту.

В первой главе, в соответствии с целью и задачами исследования, приведен анализ имеющихся в литературе данных по наиболее распространенным типам хиральных лигандов, используемых в металлокатализе реакции Михаэля; а также основных достижений в области катализа асимметрического присоединения карбонильных производных к электронодефицитным непредельным соединениям. Обзор литературы охватывает 228 источников.

Вторая глава (обсуждение результатов) посвящена синтезу библиотек энантиочистых вицинальных диаминов: производных (*1R,2R*)-циклогексан-1,2-диамина (CHXN), (*1R,2R*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамина (DPEN), (*1S,2S*)-бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина, (*S*)-пролина и (*1S,4S*)-камфоры, а также их комплексов с Ni(II), Pd(II) и Cu(II). Следующим шагом Резниковым А. Н. обосновано (в том числе с привлечением расчетных методов) были выбраны доноры и акцепторы Михаэля как объекты каталитических исследований. К важнейшим достижениям обширной каталитической части работы следует отнести: разработку новой методологии получения нерацемических сульфонов и фосфонатов с двумя стереоцентрами на основе энантио- и диастереоселективной реакции  $\beta$ -кетосульфонов и  $\beta$ -кетофосфонатов с нитроалканами (*ee* > 99%); создание нового эффективного подхода к стереоселективному синтезу

пирролидин-3-илфосфоновых кислот с тремя асимметрическими центрами; получение полизамещенных циклогексанов с шестью асимметрическими центрами путем каскадных превращений присоединения по Михаэлю/альдольной конденсации ( $2R,3S$ )-3-арил-2-ацетил-4-нитробутоатов; осуществление синтезов 5-нитропиперидин-2-онов с четырьмя асимметрическими центрами и тетрагидро- $2H$ -пиран-3-илфосфонатов с пятью асимметрическими центрами также с привлечением оригинальных каскадных превращений.

Помимо синтеза и изучения каталитической результативности полученных систем, автором уделялось должное внимание строению и идентификации синтезированных соединений и продуктов каталитических реакций. С этой целью привлекались современные методики мультиядерного ЯМР (включая 2D ЯМР), РСА, ВЭЖХ на хиральных стационарных фазах, масс-спектрометрии высокого разрешения (HR-MS), хромато-масс-спектрометрии, поляриметрии, ИК спектроскопии.

В третьей главе (экспериментальная часть) приводятся соответствующие результаты инструментального анализа, необходимые для идентификации полученных соединений, а также подробные препаративные и каталитические методики.

Полученный автором большой экспериментальный материал не вызывает сомнения, изложен последовательно, информативно иллюстрирован и в полной мере подтверждает сделанные в работе выводы.

На основании приведенных данных можно утверждать, что достоверность и значимость полученных результатов и выводов, представленных в диссертации, не вызывает сомнения. Диссертационная работа Резникова А. Н. является целостным исследованием строения, каталитической активности и энантиоселективности комплексных соединений Ni(II), Pd (II) и Cu(II) с хиральными 1,2-диаминами, написана хорошим научным языком и полностью соответствует критериям научно-квалификационной работы.

Результаты диссертационного исследования полно и подробно отражены в публикациях в рецензируемых журналах. По материалам диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 17 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, а также 20 тезисов докладов на конференциях высокого уровня.

#### **Замечания по диссертационной работе:**

- 1) Предложенные в работе каталитические композиции потенциально способны к многоразовому использованию. Однако нет сведений о попытках диссертанта развить это многообещающее направление.

- 2) Не стоило приводить в диссертации подробные методики синтеза хорошо известных соединений, например, монотартрата (*1R,2R*)-циклогексан-1,2-диамина (стр. 203), N-Воспролина (стр. 224) и т.д. Можно было ограничиться соответствующими ссылками.
- 3) В работе использовались известные лиганда **L16** и **L17**. Не ясно, почему не нашел применения родственный им (*S*)-2-[(*N*-фениламино)метил]пирролидин (лиганд **243** в литературном обзоре), более удобно получаемый из недорогой (*S*)-глютаминовой кислоты.
- 4) В Экспериментальной части не указана марка использовавшегося в работе рентгеновского дифрактометра, а также поляриметра.
- 5) Диссертацию стоило снабдить приложением с копиями ключевых спектров ЯМР и ВЭЖХ-хроматограмм.

Отмеченные замечания не являются, однако, существенными и не влияют на общую положительную оценку работы.

**Заключение.** Диссертация Резникова Александра Николаевича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне, объему и практической значимости результатов соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым докторским диссертациям (п. 9-14 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 01.10.2018)), а ее автор, Резников Александр Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой химии  
естественно-географического факультета,  
доктор химических наук, профессор  
(02.00.01 – Неорганическая химия)  
Гаврилов Константин Николаевич

ФГБОУ ВО "Рязанский государственный  
университет имени С.А. Есенина"  
390000, г. Рязань, ул. Свободы, д.46,  
Тел: +7 (4912) 28-05-80  
e-mail: [k.gavrilov@365.rsu.edu.ru](mailto:k.gavrilov@365.rsu.edu.ru)

*Гаврилов*