

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Резникова Александра Николаевича «Синтез **нерацемических полифункциональных субстратов на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами переходных металлов**», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Всевозрастающий интерес к синтезу энантиомерно обогащенных и оптически чистых органических соединений обусловлен их использованием в качестве лекарственных соединений, инсектицидов, феромонов насекомых и душистых веществ. Наиболее перспективным методом синтеза энантиомерно обогащенных соединений является асимметрический металлокомплексный катализ, преимуществами которого являются высокая энантиоселективность, которая в ряде случаев превосходит природные ферменты, малый расход катализатора. Важным достоинством хиральных металлокомплексных катализаторов является универсальность: они способны катализировать огромное количество химических реакций, в т.ч. реакцию Михаэля с участием широкого ассортимента субстратов различной природы.

В свете вышесказанного актуальность диссертации Резникова А.Н., посвященной поиску эффективных никельсодержащих хиральных катализаторов и разработке новых подходов к синтезу нерацемических производных γ -аминокислот, сульфонов, фосфонатов, полизамещенных карбо- и гетероциклических соединений на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, не вызывает сомнений.

Наиболее существенные результаты, представляющие научную новизну выполненных диссертантом исследований заключаются в следующем:

– Диссертантом на основе квантово-механических расчетов проведена оценка реакционной способности различных СН-кислот и электрофильных алкенов в реакции Михаэля, катализируемой комплексами переходных металлов и определены требования к строению доноров и акцепторов Михаэля, обуславливающие возможность их участия в асимметрической реакции при катализе комплексами никеля с хиральными вицинальными диаминами. Требования следующие: наличие в донорах Михаэля функциональных групп в α -положении к карбонильной группе, способствующих образованию хелатных комплексов и способность акцепторов Михаэля к двойному связыванию с молекулой катализатора с образованием координационной связи с атомом металла и водородной связи с одной из аминогрупп лиганда.

– На примере модельной реакции диэтилмалоната с ω -нитростиролом установлено, что каталитическая активность комплексов металлов с N,N'-добензилциклогексан-1,2-диамином уменьшается в ряду: Ni > Mn > Co > Cu >> Pd; энантиоселективность реакции уменьшается в ряду: Ni > Co > Mn > Cu.

– Установлено, что условием проявления высокой каталитической активности комплексов Ni(II) является наличие в координационной сфере двух диаминных лигандов; а комплексы никеля с одним диаминным лигандом проявляют активность в присутствии триэтиламина.

– Впервые показана возможность вовлечения в Ni(II)-катализируемую асимметрическую реакцию Михаэля стерически нагруженных реагентов и субстратов адамантанового ряда.

– С использованием Ni-содержащих хиральных катализаторов разработан общий метод получения нерацемических сульфонов и фосфонатов с двумя стереоцентрами на

основе энантио- и диастереоселективной реакции β -кетосульфонов и β -кетофосфонатов с нитроалкенами (ee > 99%).

– Разработан новый универсальный метод синтеза энантиомерно чистых 3-замещенных производных ГАМК и 4-замещенных пирролидин-2-онов, обладающих нейротропной активностью: (R)-фенибута, (R)-баклофена, (R)-ролипрама, (S)-прегабалина и бриварацетама, основанный на реакции малонатов с нитроалкенами под действием хиральных комплексов никеля.

– Предложены новые методы стереоселективного синтеза пирролидин-3-илфосфоновых кислот с тремя асимметрическими центрами, полизамещенных циклогексанов с шестью асимметрическими центрами, 5-нитропиперидин-2-онов с четырьмя асимметрическими центрами и тетрагидро-2Н-пиран-3-илфосфонатов с пятью асимметрическими центрами.

Практическая ценность исследований диссертанта заключается в разработке эффективных и технологичных методов синтеза фармацевтических субстанций нейротропных препаратов (R)-фенотропила, (R)-фенибута, (R)-баклофена, (R)-ролипрама и (S)-прегабалина с использованием в качестве катализаторов недорогих и синтетически доступных комплексов Ni(II). Методы защищены семью патентами РФ. Опытно-промышленные технологии получения энантиомерно чистых фармацевтических субстанций (R)-фенилпирацетама и (R)-фенибута реализованы АО «OlainFarm». Качество полученных субстанций соответствует требованиям ICH и европейской фармакопеи.

Исследования диссертанта были поддержаны Министерством образования и науки РФ в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России» (16.512.11.2011, 14.577.21.0137), а также госзаданий на НИР 2014/199 (1078), 4.1440.2014/К, Российским научным фондом (грант № 18-13-00447), РФФИ (гранты 14-03-97080, 17-43-630304).

Основной материал диссертации отражен в публикациях. Автореферат Резникова А.Н. оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

В целом на основании вышесказанного считаю, что диссертационная работа по актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор Резников Александр Николаевич, несомненно заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заместитель директора по научной работе
ИНК УФИЦ РАН
д.х.н., профессор

Р.Хуснутдинов

Р.И. Хуснутдинов

Р.И. Хуснутдинов

Подпись Хуснутдинова Р. И. заверяю
Ученый секретарь, с.н.с.

А.Ю. Спивак

А.Ю. Спивак

Хуснутдинов Равил Исмагилович
Зам. директора Института нефтехимии и катализа РАН
450075, г. Уфа, просп. Октября, 141
8(347)284-22-41, e-mail: khusnutdinov@anrb.ru
02.00.03 – Органическая химия