

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Никерова Дмитрия Сергеевича "Хиральные аддукты Ni(II)-катализируемой реакции Михаэля нитроолефинов в стереоселективном синтезе неароматических гетероциклических систем", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Актуальность темы диссертации.** Катализ относится к числу ведущих направлений развития современной органической химии. Как минимум одна каталитическая стадия лежит в основе производства 90% коммерчески доступных продуктов. При получении энантиомерно избыточных соединений наиболее выигрышный подход реализуется в случае, когда энантиоселективный синтез протекает при участии индуктора хиральности, взятого в каталитическом 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. Несмотря на то, что это направление в химии изучается с 70-х годов XX века, интерес академического сообщества к нему не угасает, а напротив, продолжает расти: за последние 20 лет Нобелевская премия по химии трижды присуждалась за исследования в области асимметрического катализа – в 2001, 2010 и 2021 гг. Лауреат Нобелевской премии Редзи Найори назвал использование катализа в асимметрическом синтезе ключевым направлением развития "зелёной химии". Энантиочистые (энантиообгащенные) интермедиаты (строительные блоки), являющиеся продуктами асимметрического катализа, находят применение при получении лекарственных препаратов, витаминов, химических средств защиты растений, душистых веществ, пищевых добавок, ферроэлектрических жидких кристаллов и хиральных полимеров. В этой связи диссертационная работа Никерова Д. С., посвященная получению, с опорой на методологию асимметрического катализа, стереоиндивидуальных полизамещенных пяти- и шестичленных кислород- и азотсодержащих гетероциклов как строительных блоков в синтезе соединений с потенциальной физиологической активностью, является, безусловно, актуальной.

Диссертация выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-13-00447).

### **Научная новизна работы.**

- Для комплексов Ni, Cu и Mg с хиральными азотсодержащими лигандами (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином, *N,N'*-бис[(*S*)-1-фенилэтил]этан-1,2-диамином и (1*S*,1'*S*)-*N,N'*-(этан-1,2-диилиден)бис(1-фенилэтанамин) изучена каталитическая активность в асимметрической реакции Михаэля. С привлечением расчетов по методу DFT установлен вклад в перенос хиральности водородной связи между аминогруппами лиганда и нитроолефином.
- В случае никелевого катализа реакции Михаэля получены энантиомерно обогащенные аддукты 1,3-дикарбонильных соединений, β-кетозэфиров и β-кетофосфонатов с нитроолефинами. Установлено, что в процессе присоединения β-кетофосфонатов к нитроолефинам имеют место отличные энантиоселективность (98-99% *ee*) и диастереоселективность (*dr* от 11:1 до 1:0).
- На основе постадийных и каскадных превращений энантиообогащенных аддуктов Михаэля впервые реализован стереоселективный синтез кислород- и азотсодержащих гетероциклов с несколькими смежными асимметрическими атомами.
- Восстановлением/лактонизацией 2-замещенных 4-этокси-3-(этоксикарбонил)-4-оксобутановых кислот получены хиральные 3,4-дизамещенные дигидрофуран-2(3*H*)-оны, а восстановительной циклизацией диметил(4-нитро-1-оксо-1,3-диарилбутан-2-ил)фосфонатов синтезированы пирролидин-3-илфосфоновые кислоты, располагающие тремя стереоцентрами.
- С привлечением каскадной реакции Анри/полуацетализации диметил(1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-ил)фосфоната синтезированы полизамещенные тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонаты в виде индивидуальных энантиомеров с пятью асимметрическими центрами.
- Впервые путем 5-экзо-тет-циклизации хиральных аддуктов Михаэля с α-бромнитроолефинами были получены *транс*-4,5-дигидрофураны с двумя стереоцентрами.

**Практическая значимость.** С использованием бис[(1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамин-к<sub>2</sub>*N,N'*](дибромоникеля как доступного и недорогого катализатора асимметрической реакции Михаэля разработаны эффективные методы стереоселективного синтеза нерацемических пяти- и шестичленных кислород- и азотсодержащих гетероциклов. Это позволяет успешно синтезировать хиральные 3,4-дизамещенные γ-бутиролактоны, пирролидин-3-илфосфоновые кислоты, тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонаты и 4,5-дигидрофураны. Кроме того, результаты работы могут быть 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, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, ИК им. Г.К. Борескова СО 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 научной специальности 1.4.3. 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, а также списков сокращений и использованных литературных источников. Рукопись изложена на 263 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц, 28 рисунков, 4 схемы. Список цитируемой литературы включает 498 источников.

**Содержание диссертационной работы.** Во введении автором обоснован выбор направления исследований, сформулированы его актуальность, цель и задачи, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость, объекты исследования, личный вклад автора и положения, выносимые на защиту.

В первой главе (литературный обзор), в соответствии с целью и задачами исследования, приведен критический анализ литературных данных по основным типам катализаторов асимметрической реакции Михаэля, ее механистическим аспектам; а также по формированию гетероциклических фрагментов в ходе постадийного синтеза и каскадных превращений.

Вторая глава (обсуждение результатов) посвящена изучению каталитической активности комплексов металлов, квантово-химическому моделированию и экспериментальному исследованию механизма асимметрической реакции Михаэля с участием 1,3-дикарбонильных соединений, различным аспектам энантиоселективного асимметрического синтеза 3,4-дизамещенных  $\gamma$ -бутиролактонов, (1*R*,5*S*)-1-фенил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она, пирролидин-3-илфосфоновых кислот и тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов. Помимо этого, изложены результаты исследования асимметрического присоединения по Михаэлю  $\beta$ -кетофосфонатов к нитроолефинам, а также методология синтеза энантиобогащенных пирролидин-3-илфосфоновых кислот и тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе хиральных  $\gamma$ -

нитрокетофосфонатов и 4,5-дигидрофуранов 5-экзо-тет-циклизацией хиральных аддуктов Михаэля с  $\alpha$ -бромнитроолефинами.

Помимо синтеза и изучения результативности каталитических систем, автором уделялось должное внимание строению, идентификации и степени химической и, в необходимых случаях, энантиомерной чистоты синтезированных соединений и продуктов каталитических реакций. С этой целью привлекались современные методики мультаядерного ЯМР (включая 2D ЯМР), РСА, ВЭЖХ на хиральных стационарных фазах, масс-спектрометрии высокого разрешения (HR-MS), хромато-масс-спектрометрии, поляриметрии, ИК спектроскопии и элементного анализа.

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.

Достоверность и значимость полученных результатов и выводов, представленных в диссертации, не вызывает сомнения. Диссертационная работа Никерова Д. С. представляет собой целостное исследование, она 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 3 научных статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, а также 9 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях высокого уровня.

#### **Замечания по диссертационной работе.**

1) В диссертационной работе показано, что комплексы Ni(II) и Cu(II) с хиральным бис-азометиновым лигандом **3** не проявили каталитической активности в модельной реакции диэтилмалоната с нитростиролом. В то же время, в присутствии комплекса, генерируемого *in situ* из Mg(OTf) и бис-азометина **3**, соответствующий аддукт Михаэля был получен с выходом 58%, хотя энантиомерный избыток не превысил 2.1% *ee*. Таким образом, магниевые комплексы в синтезе аддуктов Михаэля обладают определенным каталитическим потенциалом. Остается неясным, почему этот потенциал не получил дальнейшего развития за счет привлечения в качестве индукторов хиральности эффективных вицинальных диаминов.

- 2) Имеющая важную для достижения высокой энантиоселективности роль водородная связь между диаминным лигандом и акцептором Михаэля постулирована главным образом в результате расчетов методом DFT. Было бы правильным подтвердить ее образование инструментальными методами, в первую очередь ИК-спектроскопией.
- 3) Не стоило приводить в диссертации подробные методики синтеза хорошо известных соединений, например, лигандов L1 – L3. Можно было ограничиться соответствующими ссылками.
- 4) Никелевые металлокомплексные катализаторы охарактеризованы достаточно скупой, в основном данными обзорной ИК-спектроскопии и элементного анализа. Можно было попробовать, например, вырастить их монокристаллы и привлечь к исследованию строения комплексов метод РСА.
- 5) В Экспериментальной части нет указаний, какие именно рентгеновский дифрактометр и поляриметр были использованы в анализе объектов исследования.
- 6) Диссертацию стоило проиллюстрировать копиями ключевых спектров ЯМР и ВЭЖХ-хроматограмм, например, собрав их в небольшом приложении.

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

**Заключение.** Диссертационная работа Никерова Дмитрия Сергеевича "Хиральные аддукты Ni(II)-катализируемой реакции Михаэля нитроолефинов в стереоселективном синтезе неароматических гетероциклических систем" по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне, объему, практической значимости и достоверности результатов и выводов соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским 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. (в редакции от 21.03.2021 г. № 426 и от 26.09.2022 г. № 1690), а ее автор, Никеров Дмитрий Сергеевич, заслуживает присвоения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Профессор кафедры химии  
института естественных наук,  
доктор химических наук, профессор  
Гаврилов Константин Николаевич

15.03.2023 г.

5

ПОДПИСЬ РАБОТНИКА  
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА



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