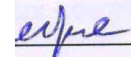


«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»

А.А.Федянин

 2019 г.

Отзыв

ведущей организации ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на диссертационную работу Резникова Александра Николаевича по теме «Синтез нерацемических полифункциональных субстратов на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами переходных металлов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационное исследование Резникова А.Н. посвящено синтезу оптически активных соединений, содержащих в своем составе несколько функциональных групп, посредством реакций СН-кислот с акцепторами Михаэля, катализируемых хиральными комплексами переходных металлов, в первую очередь, никеля. Актуальность данной тематики связана с мощным развитием органокаталитических методов получения оптически активных соединений с высоким энантиомерным избытком, среди которых асимметрическое присоединение по Михаэлю занимает одно из лидирующих мест. Это объясняется как разнообразием реагентов, участвующих в данных превращениях, так и возможностью применения различных хиральных кислот Льюиса в качестве катализаторов. Дополнительные возможности открываются возможностью осуществления дальнейших каскадных превращений, протекающих при стереоконтроле со стороны первоначально сформированных хиральных центров. Безусловно, получаемые в ходе указанных превращений соединения представляют большой интерес с точки зрения их разнообразной биологической активности. Во Введении автор отмечает ряд проблем, создающих препятствия на путях осуществления органокаталитических превращений, таких как высокая стоимость и зачастую малая доступность органических катализаторов, представляющих собой либо сложные органические молекулы, либо комплексы,

необходимость использования больших загрузок катализатора для достижения высоких выходов и энантиоселективности, необходимость достижения высокой диастереоселективности при образовании нескольких асимметрических центров. В связи с этим в диссертационной работе Резникова А.Н. подробно сформулирована цель данного исследования: разработка новых подходов к синтезу нерацемических производных γ -аминокислот, сульфоно-, фосфонатов, полизамещенных карбо- и гетероциклических соединений на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами переходных металлов с хиральными вицинальными диаминами.

Обзор литературы закономерно посвящен асимметрическому присоединению к акцепторам Михаэля. В первой части обзора рассмотрены пути активации карбонильных соединений металлами, зависимость преобладающего типа координации в комплексе с енольной формой карбонильного соединения от природы металла, а также других факторов, в первую очередь, строения дополнительных лигандов. Особое внимание уделено β -дикетонам и их широкому применению в качестве С-нуклеофилов. Во второй части обзора рассматриваются т.н. «привилегированные» хиральные лиганды, т.е. те, которые уже успели широко зарекомендовать себя за счет высокой эффективности и относительной доступности. Среди них – хиральные вицинальные диамины, показана возможность тонкой подстройки структуры комплексов таких диаминов путем варьирования заместителей у атомов азота. Другой тип лигандов представляют собой бисоксазолины, автор подробно рассматривает описанные в литературе механизмы передачи хиральности при катализе с использованием данных лигандов. Под таким же углом зрения описаны и хиральные N,N' -диоксиды. Не упущен из рассмотрения автором и БИНОЛ, играющий в настоящее время важную роль в разного рода асимметрических реакциях. Завершают краткий обзор лигандов наиболее универсальные и доступные лиганды саленового типа.

Далее в литобзоре обсуждается асимметрическое присоединение к акцепторам Михаэля при катализе комплексами металлов. Широко освещено использование различных металлов при присоединении 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам в присутствии солей и комплексов Mg, Ca, Co, Ru, Ni. Показано, что в случае 1,2-дикетон-ов и α -кетозфиров используются комплексы Cu и Ni. Именно использование никелевых хиральных комплексов столь подробно описано автором в связи с интересом для создания научной базы собственного исследования. Рассмотрев различные примеры присоединения карбонильных соединений к нитроалкенам, автор переходит к присоединению производных карбонильных соединений к енонам. Им рассмотрен катализ реакций 1,3-дикарбонильных соединений с использованием солей и комплексов Mg, Ca,

Sr, Al, Co, Ni, Pd, Ru, PЗЭ. Достоинством изложения материала является не только хорошая систематизация, но и приведение данных о количестве катализаторов и температуре проведения процессов, поскольку эти факторы в очень значительной степени влияют на энантиоселективность. В последних параграфах литобзора освещены более частные случаи присоединения карбонильных соединений к акцепторам Михаэля. Эти данные намного сложнее систематизировать из-за их относительной тематической разрозненности. Составленный Резниковым А.Н. обзор литературы велик, содержателен, весьма полезен для его работы, в нем описаны данные из 228 источников, а в конце дается заключение, обрисовывающее оставшиеся нерешенными проблемы, которые увязываются с задачами собственного диссертационного исследования.

Обсуждение результатов начинается с того, что автором рассмотрен синтез 18 оптически активных диаминовых лигандов в энантиомерно чистом виде. В ряде случаев для них был предложен собственный метод синтеза, часть диаминов получена впервые. На основе этих хиральных лигандов получены соответствующие Ni(II) комплексы посредством взаимодействия с безводным NiBr₂ в кипящем ацетонитриле, причем два комплекса охарактеризованы РСА. Также на основе лиганда **L1** получены устойчивые комплексы Cu(II) и Pd(II), а склонные к окислению комплексы Co(II), Mn(II) и Fe(II) получали *in situ* при проведении соответствующих реакций. К несомненному достоинству работы следует отнести то, что отдельная глава посвящена обоснованию правильного выбора доноров и акцепторов Михаэля, т.к. именно за счет эффектов координации реагентов с атомом металла, несущего хиральный заместитель, зависит энантиоселективность процесса. Соответственно, был проведен поиск геометрии переходного состояния для реакции присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам в присутствии комплексов Ni(II). DFT расчеты дали возможность определить энергетический профиль реакции ацетилаcetона с β-нитростиролом и коричным альдегидом. В результате автором сделан вывод о том, что необходимым условием достижения высокой энантиоселективности является наличие в реагентах двух донорных атомов, один из которых отвечает за образование координационной связи с атомом металла в комплексе, а второй – за образование водородной связи с аминогруппой хирального диамина. Далее проведено обширное экспериментальное исследование взаимодействия разнообразных доноров и акцепторов Михаэля в присутствии простейшего хирального никелевого комплекса на основе *N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамина. На основании этих данных для исследования выбраны 1,3-дикарбонильные соединения, β-кетофосфонаты, β-кетосульфоксиды, β-кетосульфоны, а в качестве акцепторов Михаэля – нитроалкены.

В части присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам Резников А.Н. на основании взаимодействия диэтилмалоната и β -нитростирола изучил эффективность 20 синтезированных комплексов для достижения максимального выхода и энантиомерного избытка продукта присоединения. Лучшими оказались комплексы **29** и **31**. Показана возможность использования NiBr_2 , $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и диаминового лиганда *in situ*. Никелевые комплексы были также использованы для оптимизации реакции диэтилмалоната с менее реакционноспособным 1-нитропентеном-1. Наилучший результат как в части выхода, так и в части энантиоселективности снова продемонстрировали комплексы **29** и **31**, однако реакцию пришлось проводить при 50°C . Комплексы **29-31** оказались наиболее эффективными и для реакций с пространственно затрудненным адамантилзамещенным нитроалкеном, при этом потребовалось увеличить загрузку катализатора до 5 мол% и использовать диэтилмалонат в качестве среды протекания реакции. Проведение реакций широкого круга 1,3-дикарбонильных соединений с рядом нитроалкенов при катализе комплексом **29** дало возможность автору выявить ряд закономерностей в части выходов, диастерео- и энантиоселективности присоединения. Ряд соединений после выделения и перекристаллизации получен в виде индивидуальных энантиомеров с оптической чистотой $>99\%$. С помощью специального ЯМР эксперимента установлено, что процесс присоединения β -кетозэфиров у нитроалкенам не является диастереоселективным.

В части асимметрического присоединения β -кетосульфонов к нитроалкенам тестирование различных катализаторов показало, что комплекс **29** в толуоле обеспечивает почти количественный выход при высокой энантиоселективности и полной диастереоселективности. С помощью ЯМР экспериментов показана возможность протекания эпимеризации и ретро-реакции Михаэля в более полярных растворителях. Для одного из продуктов реакции, выделенных в энантиомерно чистом состоянии, проведен рентгеноструктурный анализ, позволивший определить абсолютную конфигурацию стереоцентров, что дало возможность приписать абсолютные конфигурации и другим продуктам по аналогии. Для реакций кетосульфонатов и кетосульфоксидов автором проанализированы возможные переходные состояния.

При исследовании присоединения β -кетофосфонатов к нитроалкенам автором продемонстрирована отличная диастерео- и энантиоселективность при катализе комплексом **29**. Так, из четырех возможных оптических изомеров, им получен один индивидуальный энантиомер. Как и для других превращений, для данной реакции Резников А.Н. провел скрининг катализаторов и растворителей, при этом в очередной раз комплекс **29** и толуол оказались оптимальными с точки зрения выхода продукта,

диастерео- и энантиоселективности присоединения. Реакции с другими β -кетофосфонатами и нитроалкенами также демонстрируют, как правило, высокую диастерео- и энантиоселективность, после перекристаллизации зачастую удается выделить индивидуальный энантиомер.

При рассмотрении синтеза производных ГАМК в кратком введении приводятся примеры различных лекарственных препаратов – производных γ -аминомасляной кислоты, что определяет направление собственного исследования автора – каталитическое гидрирование полученных в данной работе оптически активных нитроэфиров. В результате автором синтезированы замещенные пирролидин-2-оны в виде индивидуальных энантиомеров. (4*R*)-4-Фенилпирролидин-2-он использован в синтезе ноотропного препарата (*R*)-фенотропила, также получены другие важные препараты: бриварацетам, (*R*)-изомеры фенибута, баклофена, толибута, (*S*)-прегабалин, (3*R*)-4-амино-3-метилбутановая кислота. Это является большим достижением диссертанта. В этом же ряду стоят исследования автора в области новых синтетических методов для получения нерацемических фосфорилированных пирролидонов.

В каскадных превращениях изучены продукты асимметрического присоединения ацетоуксусного эфира к β -нитростиролам. Присоединение этих соединений к коричному альдегиду, согласно каскадным реакциям Михаэля/альдольной конденсации, катализируемых пирролидином, приводит к полизамещенным циклогексанам. Продукты асимметрического присоединения малонатов к нитростиролам в каскадных реакциях нитро-Манниха/лактамизации образовали замещенные пиперидин-2-оны. Во всех случаях установлена абсолютная конфигурация стереоцентров. Каскадная реакция Анри/полуацетализации с участием хиральных производных кетофосфонатов привела к образованию тетрагидропиранолов с высокой диастереоселективностью.

Ряд синтезированных в работе соединений успешно протестирован на психотропную и противогипоксическую активность.

Экспериментальная часть содержит описание методов получения соединений, спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК, масс-спектры, углы удельного оптического вращения, данные элементного анализа полученных соединений. На основании приведенного в этой главе материала можно с уверенностью заключить, что работа выполнена на высоком экспериментальном уровне, строение полученных соединений не вызывает сомнений, выводы, содержащиеся в исследовании, надежно подкреплены совокупностью спектральных данных.

В *Заключении* сжато представлены основные результаты проведенных исследований, которые достаточно полно характеризуют проделанную работу.

Список литературы содержит 455 наименования и оформлен по правилам.

В целом, диссертационное исследование Резникова А.Н. является большим и содержательным исследованием, обладающим внутренним единством, в нем наличествуют многочисленные новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, что свидетельствует о значительном личном вкладе автора диссертации в науку. Диссертация изложена на 331 странице, содержит 37 рисунков и 19 таблиц, список литературы включает 455 наименований. Материалы диссертации отражены в 17 статьях в ведущих российских и мировых научных журналах, 20 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях, 7 патентах. Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание проведенных исследований. Выводы в целом отражают достижения автора.

В диссертации отсутствуют серьезные недостатки, однако в качестве замечаний следует указать на следующее.

1) На стр. 12 вместо фразы «по отношению к другим металлам», очевидно, следует читать «по отношению к другим лигандам».

2) Возможно, в обзоре литературы не следовало бы столь мелко подразделять материал на множество подпунктов. Например, подпункт 1.3.1.2 занимает около половины страницы.

3) В обзоре литературы не всегда приводятся данные о выходах продуктов присоединения.

4) На стр. 105 употребляется выражение «оксидативная устойчивость». Поскольку слово «оксидативный» используется, как правило, в медицинских исследованиях, для органической химии лучше использовать более привычный термин «окислительный».

5) В Табл. 2.9. для многих продуктов указано образование двух диастереомеров в определенных соотношениях, однако для энантиомерного избытка приведено одно значение. Возникает вопрос, к какому диастереомеру относится энантиомерный избыток?

6) На стр. 160 не совсем ясна фраза про получение двух или трех из возможных восьми «стереоизомеров» в реакциях кетосульфоксидов **132** с нитростиролом **54**. Судя по дальнейшему контексту, речь идет о диастереомерах, которых, действительно, может получиться и 2, и даже 3.

7) На стр. 172 и 173, очевидно, имеются опечатки, когда речь идет о соединениях **106** и **107**.

8) В экспериментальной части указаны выходы веществ в процентах, но не указаны в граммах. Кроме того, возникает вопрос, почему ряд соединений охарактеризован неполно. В некоторых случаях (**21**, **23a**, **24a**, **L16**, **236**, **246**, **26**, **27**) отсутствуют спектры

ЯМР ^1H при наличии иногда спектров ЯМР ^{13}C , для нескольких соединений (63, 69, 71, 73, 75, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 153, 195, 199) нет ни данных масс-спектров, ни элементного анализа.

Указанные недочеты ни в коей мере не снижают общего сугубо положительного впечатления, производимого данной диссертационной работой, которую можно классифицировать как научное достижение в области разработки каталитических методов асимметрического присоединения СН-кислот к акцепторам Михаэля. Диссертационный материал и полученные результаты по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют следующим пунктам паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия: 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. Диссертационное исследование решает основную задачу органической химии – установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе таких организаций, как ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, а также для синтеза лекарственных препаратов фенотропила, фенибута, баклофена, толибута, (S)-прегабалина и (3R)-4-амино-3-метилбутановой кислоты по предложенным методам на производстве.

Таким образом, диссертация Резникова Александра Николаевича «Синтез неарацемических полифункциональных субстратов на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами переходных металлов» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в «Положении о порядке присуждения учёных степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (пп. 9-14), а её автор, Резников Александр Николаевич, заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв подготовили:

Академик РАН, профессор кафедры органической химии, доктор химических наук

(специальность 02.00.03 – органическая химия) Белецкая Ирина Петровна

Ведущий научный сотрудник кафедры органической химии, доктор химических

(специальность 02.00.03 – органическая химия) Аверин Алексей Дмитриевич

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, протокол заседания № 23 от «18» ноября 2019 г.

Заведующий кафедрой органической химии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, профессор

 Ненайденко В.Г.

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3, МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, кафедра органической химии.

Телефон: (495) 939 40 20

Электронная почта: bel@org.chem.msu.ru

Секретарь заседания, профессор

 Белоглазкина Е.К.

И.о. декана Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, чл.-корр. РАН, профессор

 С.Н.Калмыков