

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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.

Важность проблемы получения хиральных органических соединений в энантиомерно чистом виде не вызывает сомнений. Оптические антиподы некоторых лекарственных препаратов оказывают различное фармакологическое действие на организм, причем в ряде случаев присутствие нежелательного энантиомера приводит к крайне негативным результатам. Классическим примером является талидомид, который в 60-е годы XX века врачи прописывали беременным женщинам как снотворное и успокаивающее средство. Однако оказалось, что после приема ими лекарства, выпускавшегося в виде рацемата, рождались младенцы с врожденными уродствами. Детальные исследования показали, что причиной несчастий был лишь один из энантиомеров талидомида, оказавшийся тератогеном.

Рациональным путем синтеза энантиомерно обогащенных органических соединений является асимметрический катализ, позволяющий получать их из прохиральных или рацемических предшественников, используя небольшое количество хирального катализатора. Существует три типа асимметрического катализа: ферментативный, металлокомплексный и органокатализ. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. Ферментативный катализ привлекателен с точки зрения «зеленой химии», однако природные ферменты, как правило, имеют узкую субстратную область. Органокатализ отличается более широкой областью применения, но пока не используется в промышленности из-за относительно низкой активности «безметалльных» катализаторов. Металлокомплексный катализ лучше адаптирован к требованиям промышленности, но здесь существует определенный риск загрязнения продуктов следами токсичных тяжелых металлов.

В последние годы были синтезированы более приемлемые для фармакологии и довольно доступные металлокомплексные катализаторы, в том числе на основе переходных металлов IV периода и доступных хиральных 1,2-диаминов в качестве лигандов. Однако круг таких катализаторов довольно узок, а их субстратная область пока не ясна. В связи с этим, тема диссертационной работы А.Н.

Резникова, посвященная широкому внедрению в практику асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных биологически активных веществ (производных γ -аминокислот, сульфонов, фосфонатов и др.) малотоксичных комплексов хиральных вицинальных диаминов с «легкими» переходными металлами, представляется обоснованной и актуальной.

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка цитируемой литературы. Обсуждению собственных результатов автора предшествует обзор литературы, в котором рассмотрена известная информация о путях активации карбонильных соединений как пронуклеофилов в координационной сфере металлов, типы C₂-симметричных хиральных лигандов, наиболее широко применяемые в асимметрическом катализе, и катализируемые комплексами металлов реакции асимметрического присоединения СН-кислот различного строения к разнообразным акцепторам Михаэля. Литературный обзор, изложенный на 95 страницах машинописного текста и содержащий более 200 ссылок на оригинальные научные публикации, свидетельствует о высокой научной эрудии диссертанта в рассматриваемой области и позволяет адекватно оценить вклад диссертационной работы в ее развитие.

На основании анализа литературных данных диссидентант выбрал в качестве объектов исследования реакции энантиоселективного присоединения 1,3-дикарбонильных соединений и их аналогов, содержащих сульфонильные, сульфинильные или фосфонатные группы в бета-положении к карбонильной группе, к нитроолефинам. Тестирование комплексов никеля, меди, кобальта, марганца, железа и палладия с рядом хиральных 1,2-диаминов в модельной реакции диэтилмалоната с нитростиролом показало, что наилучшими каталитическими свойствами (энантиоселективность до 97% ee) обладает комплекс никеля с транс-1,2-ди(бензиламино)циклогексаном (катализатор Эванса) и его производные, содержащие заместители в ароматических кольцах.

В оптимизированных условиях в реакцию с производными нитростирола удалось вовлечь диалкилмалонаты, производные ацетоуксусной кислоты и 1,3-дикетоны, в том числе содержащие адамантильные фрагменты в составе молекулы. В результате были получены соответствующие аддукты Михаэля с энантиомерной чистотой до 99% в виде смеси диастереомеров. Значительно более высокой

диастереоселективностью (наряду с высокой энантиоселективностью) характеризуются разработанные автором реакции нитроолефинов с β -кетосульфонами и β -кетофосфонатами. Следует отметить, что ранее было известно лишь несколько примеров асимметрических реакций Михаэля с данными нуклеофилами, что отражает научную новизну работы.

Важно, что описанные в диссертации каталитические асимметрические каталитические реакции легко масштабируются и позволяют синтезировать соответствующие аддукты Михаэля в количествах более 10 грамм за один прием. Это сделало возможным изучение химических трансформаций полученных энантиомерно обогащенных γ -нитрокарбонильных соединений в ценные продукты более высокой молекулярной сложности. В частности, с помощью диастереоселективных каскадных реакций с алифатическими, ароматическими и α,β -непредельными альдегидами они были преобразованы в новые полифункциональные 6-членные карбо- и гетероциклы, содержащие в своем составе от четырех до шести непосредственно связанных друг с другом стереогенных центров. Кроме того, известные реакции восстановительной лактамизации, декарбоксилирования и гидролиза, открыли путь для получения на их основе 4-замещенных пирролидин-2-онов и линейных производных гамма-аминомасляной кислоты, в том числе, наиболее активных энантиомеров лекарственных препаратов фенибут, баклоfen, толибут, прегабалин, ролипрам, фенотропил и бриварацетам, используемых для лечения нервных расстройств. Предложенные методики получения (R)-фенотропила и (R)-фенибута были реализованы в опытно-промышленных масштабах на предприятии АО «Олайнфарм» (Латвия), что свидетельствует о практической важности полученных результатов и возможности их использования в фармацевтической промышленности.

Хорошее впечатление производит экспериментальная часть диссертации. Методики синтеза продуктов содержат экспериментальные подробности, необходимые для их воспроизведения другими исследователями. Строение и чистота полученных соединений доказаны с помощью ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения. Их энантиомерный состав определен с помощью ВЖХ с

хиральной стационарной фазой. Структура некоторых продуктов подтверждена данными РСА.

Вместе с тем, диссертационная работа не лишена некоторых недостатков.

1. Литературный обзор не имеет названия, что, в определенной степени, лишает его цельности.
2. Независимая нумерация соединений в литературном обзоре и обсуждении результатов не всегда удобна читателю. Так, один и тот же комплекс Эванса имеет в литературном обзоре номер 137, а в обсуждении результатов – 29. Ряд лигандов также имеют различные номера в первой и второй главах.
3. Квантово-химические расчеты энергий переходного состояния каталитических реакций проводились для модельного катализатора, содержащего N,N'-диметил-2,3-диаминобутан в качестве хирального лиганда. Однако, этот лиганд сильно отличается по объему и геометрии от N,N'-дибензил-1,2-диаминоциклогексана, используемого в экспериментах. Поэтому, предсказательная сила таких расчетов весьма сомнительна.
4. На схемах 2.1, 2.3 и 2.4 связи N–R обозначены клиновидными стереохимическими символами, хотя ни один из атомов, которые они связывают, не является стереогенным. Кроме того непонятно, почему стерические препятствия подходу нитроолефина с *Si*-стороны, создает аминогруппа катализатора, расположенная под плоскостью рисунка.
5. Заключение об абсолютной конфигурации производных 4-нитропиперидин-2-она 260-264 сделано на основании квантово-химических расчетов и носит вероятностный характер. Поскольку указанные соединения кристаллические, то имело смысл подтвердить данные расчетов рентгентгеноструктурным анализом.
6. Непредельные электрофильные субстраты реакций Михаэля названы в диссертации нитроалкенами. Правильнее было бы использовать термин «нитроолефины», так как многие из них содержат ароматические структурные фрагменты.

Указанные замечания, однако, не затрагивают основные положения и выводы диссертации. В целом, диссертационная работа А.Н. Резникова является значительным по объему квалификационным исследованием, соответствующим специальности 02.00.03 – органическая химия. Полученные автором

экспериментальные результаты надежны и имеют потенциал практического применения. Они опубликованы в 17 статьях в научных журналах, включенных в перечень ВАК, прошли апробацию на 20 отечественных и международных научных конференциях. Созданные в ходе исследования объекты интеллектуальной собственности защищены 7 патентами РФ. Автореферат диссертации и опубликованные статьи полностью отражают содержание диссертации.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертация Резникова Александра Николаевича «Синтез нерацемических полифункциональных субстратов на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами переходных металлов», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области органической химии. Она соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Резников Александр Николаевич заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Заведующий Лабораторией тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова
ИОХ РАН, доктор химических наук,
профессор

 С.Г. Злотин

14 ноября 2019 г.

119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47

Тел.: (499)135-63-45

Эл. адрес: zlotin@ioc.ac.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Подпись С.Г. Злотина заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН к.х.н.

И.К. Коршевец

