

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Конева Василия Николаевича

**«ИССЛЕДОВАНИЕ АСИММЕТРИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ АНРИ И
СУЛЬФОКСИДИРОВАНИЯ В ПРИСУТСТВИИ КАТАЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ
ПРОИЗВОДНЫХ ЛЕВОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по

научным специальностям

1.4.14 - Кинетика и катализ

1.4.3 – Органическая химия

Актуальность выбранной темы. В настоящее время более половины, используемых лекарственных препаратов являются хиральными соединениями, которые в основном представлены в виде рацемата. В то же время увеличивающиеся требования к эффективности, токсичности и минимизации побочных эффектов, связанных с наличием нежелательного энантиомера, обуславливают необходимость использования их в энантиомерно чистом виде. Основные подходы в синтезе веществ в оптически активном виде, включают использование энантиомерно чистых природных соединений в качестве исходных веществ или в получении хиральных лигандов. Заметное место среди них занимают аминокислоты, алкалоиды и терпеновые углеводороды, доступность и функциональность которых позволила получить огромное число структурно разнообразных производных в качестве хиральных лигандов для проведения металл-катализируемых энантиоселективных превращений. Среди последних значительное внимание уделено окислению прохиральных сульфидов в оптически активные сульфоксиды, представленные среди соединений, используемых в медицинской практике и реакция Анри, продукты которой - нитроспирты, являются удобными исходными соединениями в синтезе практически значимых хиральных полифункциональных веществ. Поэтому цель настоящей диссертационной работы, сформулированная как «проведение комплекса междисциплинарных исследований для разработки способов синтеза новых хиральных металлокомплексных гомогенных катализаторов на основе оптически чистых азотсодержащих производных левопимаровой кислоты и исследование возможности их применения в энантиоселективных реакциях конденсации ароматических альдегидов с нитроалканами и окисления прохиральных сульфидов до сульфоксидов» безусловно является актуальной, а полученные результаты вносят значительный вклад в решение проблемы получения высоко оптически чистых соединений.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Конева Василия Николаевича, написанная по традиционному плану, начинается с введения (6 стр.) и

ИНСТИТУТ КАТАЛИЗА
Вх. № 3638
Дата 25.09.2023

литературного обзора (47 стр.). Следующая глава, экспериментальная часть (27 стр.), заполнена спектральными характеристиками, полученных соединений и методиками, проведенных каталитических экспериментов. Обсуждение результатов (36 стр.), разделено на три большие подглавы, первая из которых содержит обсуждение, полученных автором результатов по разработке метода синтеза оптически чистых терпенсодержащих N,N-дизамещенных *транс*-1,2-диаминов из левопимаровой кислоты, а вторая и третья исследование каталитической активности и энантиоселективности каталитических систем на их основе в реакциях окисления прохиральных сульфидов и нитро-альдольной конденсации. Завершают диссертацию, выводы (из 5 пунктов), список литературы (122 наименований) и приложение (6 рисунков).

Во введении отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, подчеркнуты научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту.

Литературный обзор напрямую связан с выполненной соискателем исследовательской работы и должным образом позволяет понять и оценить обоснованность использования в качестве исходного соединения левопимаровой кислоты и синтеза ее производных с фрагментом *транс*-1,2-диамина в разработке перспективных каталитических систем для получения энантиомерно обогащенных сульфоксидов и нитроспиртов. Автором выполнена систематизация литературных данных по структуре известных лигандов, представленных в каталитических системах, использованных для проведения энантиоселективного окисления прохиральных сульфидов в сульфоксиды и для асимметрической конденсации альдегидов с нитроалканами (реакции Анри). Описаны структурные факторы, влияющие на выходы продуктов и их энантиомерную чистоту. Отдельно рассмотрено использование производных доступных природных терпенов в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов для проведения различных реакций в асимметричном варианте.

Во второй главе диссертации, при обсуждении полученных результатов, автор очень подробно и со знанием дела изложил материал собственных исследований. На первом этапе, используя известные литературные методики, из сосновой живицы получен метиловый эфир фумаропимаровой кислоты. Далее последовательностью реакций, включающей получение дихлорангидрида последней, взаимодействие его с азидом натрия, разложение и перегруппировку образующего диазида дикислоты и нагревания диизоцианата в концентрированной соляной кислоте получен соответствующий *транс*-1,2-диамин. На основе последнего реакцией восстановительного аминирования с различными ароматическими альдегидами синтезирован ряд оптически активных терпенсодержащих тетрагидросалицилиденов. Предложен метод получения изомерных тетрагидросалицилиденов, отличающихся положением заместителей при атомах азота.

Изучено, на примере одного из синтезированных аминифенолов, комплексообразование с соединениями ванадила, предложена методика получения растворов целевых комплексов для исследования их каталитической активности в реакции сульфоксидирования. Проведено сравнительное исследование окисления бензилфенилсульфида пероксидом водорода в присутствии $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ и симметричных N,N-дизамещенных *транс*-1,2-диаминам, полученных автором на основе метилового эфира фумаропимаровой кислоты. На примере наиболее эффективной, из изученных, каталитической системы, включающая комплекс ванадия с метил 11,12-бис((2-гидроксibenзил)амино)-2-изопропил-диметил-декагидроэтанотен-8-карбоксилатом, исследовано влияние на селективность и энантиоселективность реакции окисления бензилфенилсульфида природы окислителя, концентрации исходного сульфида, количества пероксида водорода, загрузки катализатора; показано значительное влияние природы растворителя на конфигурацию преобладающего продукта реакции. Проведено окисление, в найденном условии, ряда сульфидов различного строения, показано значительное влияние на выход и энантиомерную чистоту продукта стерического объема заместителя при атоме серы исходного соединения. Изучены каталитические системы на основе моногидрата ацетата меди (II) и синтезированных тетрагидросалицилиденов на протекание реакции 4-нитробензальдегида с нитрометаном, выявлено значительное влияние на выход и оптическую чистоту продукта наличие при атоме азота лиганда фенольного заместителя. Показано, что наиболее высокая энантиоселективность данного превращения наблюдается при проведении реакции в тетрагидрофуране. Изучено влияние добавки в ряду третичных аминов и нитрофенолов в катализируемой асимметрической нитроальдольной реакции 4-нитробензальдегида с нитрометаном на энантиоселективность реакции, найдено, что добавление 3-нитрофенола в эквимолярном количестве по отношению к альдегиду позволяет значительно увеличить оптический выход продукта. На примере реакций нитрометана с различными ароматическими альдегидами выявлена значительная зависимость энантиоселективности реакции от положения заместителя в ароматическом цикле. Выявлено, что синтезированные терпеновые несимметричные N,N-дизамещенные 1,2-диамины, с различным расположением заместителей при атомах азота, позволяют провести конденсацию 4-нитробензальдегида с нитрометаном с преобладанием энантиомера с противоположной конфигурацией.

Глава экспериментальная часть, содержащая подробное описание экспериментальных процедур, не оставляет сомнения в достоверности полученных данных, представленных в главе обсуждение результатов.

Завершают работу выводы, полностью отражающие результаты работы, список цитируемой литературы и приложение.

Автореферат полностью соответствует содержанию работы, не искажает сути проведенных исследований и позволяет сделать те же выводы, что зафиксированы в диссертационной работе.

Считаю, что в ходе выполнения исследования соискатель получил экспериментальный материал, который *по своей новизне, объёму и качеству является достаточным для кандидатской диссертационной работы.*

Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 6 статьях в рекомендованных ВАК журналах и оформлены в виде 10 тезисов отечественных и международных конференций.

Практическая значимость выполненной работы несомненна и заключается в разработке эффективных и удобных методов синтеза на основе доступной левопимаровой кислоты терпенсодержащих оптически чистых N,N-дизамещенных *транс*-1,2-диаминов, представляющие значительный интерес в качестве хиральных лигандов в металл-катализируемых асимметрических реакции окисления прохиральных сульфидов и нитроальдольной конденсации в получении сульфоксидов и нитроспиртов соответственно с большим энантиомерным избытком.

Достоверность полученных экспериментальных данных основывается на методе ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{13}C , ^1H и ^{51}V , ИК- и УФ-спектроскопии, элементного микроанализа на углерод, водород и азот, масс-спектрометрии высокого разрешения и метода ВЭЖХ с использованием хиральных колонок. Научные положения работы обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых журналах и при их представлении в докладах на международных и национальных конференциях.

Представленная диссертационная работа характеризуется внушительным объемом экспериментальной работы, системным подходом в проведении исследования, ясностью изложения, квалифицированной трактовкой полученных результатов, свидетельствующие о высокой научной эрудиции Василия Николаевича.

Работа написана хорошим научным языком с минимальными методическими и стилистическими недостатками. Вместе с тем, как у человека, впервые ознакомившегося с настоящей работой, по некоторым моментам возникли вопросы или недопонимание:

1. **Литературный обзор** а) Из приведенных автором литературных данных первоначально следует, что в иминах **5** и **8-10** природа заместителя R^2 имеет решающее влияние на энантиоселективность и активность образующегося из них катализатора. Затем указывают, что определяющее влияние на асимметрическую индукцию катализатора оказывает стерический объем заместителя R^1 . *Разумеется читателю понятно, что оба указанных заместителя оказывают значительное влияние на результат реакции, но данные формулировки несколько противоречат друг другу;* б) В работе [21] была предпринята попытка повысить энантиоселективность комплексов с лигандами **12** и **13** (рис. 1), путем

создания стереодифференциации за счет введения объемных заместителей в орто-положение к фенольной группе ароматического кольца с различными заместителями, для этого были получены производные **17**, **18a-i**. Если для соединения **17** это верно, то для соединений под общим номером **18**, содержащих указанный заместитель с сопоставимым или даже меньшим пространственным объемом чем в соединениях **12** и **13** это утверждение спорно; в) Для всех субстратов, содержащих -Br, -Cl, -NO₂, -OMe и -2-нафтильную группы, были получены сульфоксиды с высокими выходами и ЭИ, однако, для о-производных тианизол а энантиомерный избыток не превышал 65 % (№2-8, табл. 2) [23] (стр. 18). В таблице отсутствует сульфид с 2-нафтильной группой и орто-замещенные тианизол, представлены только одним соединением; г) В работах [26] и [27] для исследования стерического влияния бинафтильного фрагмента иминов, полученных в работах [22] и [23] (схема 2), из альдегидов **27-29** и аминоспиртов **30-34** были синтезированы салицилидены **35-40** (стр. 18.). Аминоспирт **30** не использовали в синтезе данных соединений; д) Таблица 1. При обсуждении работы под номером 18 автор ссылается на данные в таблице 1, в которой им присвоена другая литературная ссылка. Для примеров 16-19 в данной таблице отсутствуют выходы продукта.

2. Обсуждении результатов. а) Так как в синтезе симметричных N,N-дизамещенных диаминов **242a-f** целевыми соединениями были они сами, насколько необходимо было проводить поэтапно конденсацию диамина с альдегидом, выделение имина, а затем его восстановление, а не получить данные соединения в одну стадию с помощью восстановительного аминирования. б) Не проводился ли опыт по окислению бензилфенилсульфида с использованием 1 экв. пероксида водорода, для оценки степени увеличения энантиоселективности реакции за счет кинетического разделения. г) Последовательность исследования полученных производных левопимаровой кислоты в металл-катализируемых асимметрических реакциях окисления прохиральных сульфидов и нитро-альдольной конденсации несколько различается. В первом случае проведен ряд исследований на основе одного соединения, и лишь затем проводили изучение данного превращения с использованием других полученных производных. В случае реакции Арни первоначально изучили активность комплексов Cu(II) с синтезированными диаминами производными фумаропимаровой кислоты, а затем с использованием наиболее эффективной каталитической системы проводили дальнейшие исследования. Чем это обусловлено? е) Из полученных данных физико-химического анализа амина **240** следует, что нагревание изоцианата **238** в концентрированной соляной кислоте в течение 3 ч не привело к гидролизу сложноэфирной группы. Её присутствие в соединении **240** подтверждается наличием полосы валентных колебаний карбонильной группы сложного эфира 1725 см⁻¹ в ИК-спектре и синглета метильной группы сложного эфира при 3.63 м.д. и синглета этиленового протона

5.27 м.д. в спектре ЯМР ^1H (стр. 86.). Не ясно как наличие синглета этиленового протона при 5.27 м.д. в спектре ЯМР ^1H подтверждает присутствие сложноэфирной группы.

3. **Экспериментальная часть.** а) Углы вращения, за исключением единичных примеров, приведены без знака. б) В экспериментальной части в соответствующих спектрах ЯМР не выполнено отнесение сигналов атомов протона и углерода. Это иногда вызывает не однозначность понимания в достоверности их описания. Например, соединение **240** содержит 38 протонов, при описании его спектра ЯМР ^1H приведено 35 протонов. Так как протоны amino-группы не всегда видны в спектре можно равнозначно предположить, что из низ виден только один или здесь есть ошибка. в) Для соединения **242b** не правильно приведена брутто-формула и элементный анализ не соответствует структуре соединения. Так же для него число атомов углерода не соответствует числу приведенных сигналов в углеродном спектре. г) Для соединения **242d** не правильно приведена брутто-формула. д) Из экспериментальной части, не обращаясь к знакомству обсуждения результатов, не ясно откуда появились соединения **243** и **244**. е) Судя по экспериментальной части, изучено комплексообразование $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ с диамином **242a**. В обсуждение результатов это не приведено.

4. **Опечатки.** Таблица 2. При окислении тианизол в присутствии катализатора с имином **45** ЭИ продукта составляет 5 %, а с лигандом **54** - 53 %. В таблице 2 для последнего лиганда ее составляет 67%; этиловый эфир (*R*)-2-(фенилсульфинил)уксусной кислоты (**5d**) (**254d**) (стр. 76); структурные формулы соединений **19-25** (**26**) (подпись Рис. 2); аминокспирты **214-219** (**214-218**) (стр. 92); синтез тетрагидросалицилиденов с одинаковыми с одинаковыми (стр. 94); подпись к рис 35, (№ х, табл. 1), (№ х, табл. 4); Таблица 6. Окисление бензилфенилсульфида (**4a**) (**253a**) и с лигандом **3a** (**242a**) (стр. 98-99); с выходами 60 и 40 % (№ 10, табл. 7) (№ 11, табл. 7) (стр. 114); результаты изучения влияния строения катализаторов, полученных *in situ* на основе комплексов ванадия (V), на выход и селективность образования продукта реакции, проводимой в этаноле, приведены в таблице 7. – в таблице 7 представлен только **242a** (стр. 100); сульфоксида **5a** (**254a**) (стр. 100); в экспериментах с 1 % катализатора максимальное значение ЭИ получено при соотношении $[\text{H}_2\text{O}_2]:[\text{253a}] = 1.45$ (№ 10, табл. 7), не соответствует данным в таблице 7 (стр. 100); Таблица 7. Оптимизация условий окисления бензилфенилсульфида **4a** (**253a**) пероксидом водорода в присутствии комплекса ванадия(V) с лигандом **3a** (**242a**); энантиомера **257a** (**259a**) (стр. 114).

Заключение. Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Конева Василия Николаевича. Рассмотренная работа, соответствует специальностям 1.4.14 – Кинетика и катализ и 1.4.3 – Органическая химия, представляет самостоятельное исследование, имеет логически заверченный вид, весь материал тематически однороден. Исследование выполнено на современном экспериментальном и

теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не вызывают сомнений, работа хорошо иллюстрирована и изложена ясным языком.

Считаю, что диссертационная работа Конева В. Н. является наукоемким и полноценным научным исследованием, результаты которой обладают научной новизной и представляют существенный интерес для специалистов, занимающихся разработкой каталитических систем для проведения асимметрических превращений в получение оптически активных соединений и по полноте решенных задач **соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 “Положения о присуждении ученых степеней”, утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. № 842 “О порядке присуждения ученых степеней” (в редакции от 20.03.2021 г), а ее автор - Конев Василий Николаевич** заслуживает присвоение ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.14 – Кинетика и катализ и 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

д.х.н.. (специальность 1.4.3 – Органическая химия)

ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии

Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

раб тел.: (3

21.09.2023

Харитонов Юрий Викторович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9

Телефон: (

e-mail: ber

Подпись в.н.с., д.х.н. Харитонova Юрия Викторовича удостоверяю:

ученый секретарь

Федерального государст

органической химии им.

кандидат химических на

науки Новосибирского института
ления РАН

Бредихин Роман Андреевич