

О Т З Ы В

официального оппонента Ларионова Владимира Анатольевича
на диссертационную работу **Оттенбахера Романа Викторовича**

*«Каталитические системы на основе комплексов марганца для селективного
жидкофазного окисления органических молекул»,*

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по
специальности 1.4.14. Кинетика и катализ

Разработка новых селективных и практически важных методов синтеза биоактивных соединений, содержащих в молекуле один или несколько стереогенных центров, является одним из главных направлений современной синтетической органической химии. Конечно же не секрет, что для решения данной задачи самым важным и востребованным инструментом служит асимметрический катализ. Благодаря хиральным металлокомплексным катализатором на сегодняшний день удается проводить сложные асимметрические реакции и трансформации с целью получения труднодоступных хиральных молекул. Среди известных энантиоселективных процессов, реакция каталитического окисления является одной из проблемных, т.к. существуют сложности одновременного контроля хемо-, регио- и энантиоселективности. Известно, что природные ферменты оксигеназы способны селективно катализировать процессы окислительной функционализации природных углеводов кислородом воздуха в мягких условиях, однако проблема создания селективных и эффективных катализаторов для промышленного окисления органических соединений далека от своего решения. Так, асимметрическое окисление коммерчески доступных олефинов, алкил арилов, прохиральных $C_{sp^3}-H$ связей позволяет получить широкий набор биоактивных молекул, таких как эпоксиды, спирты, оксикислоты и т.д., которые в свою очередь являются важнейшими прекурсорами для синтеза терапевтических препаратов и фармсубстанций. В связи с этим диссертационная работа **Оттенбахера Романа Викторовича**, направленная на разработку гомогенных катализаторов на основе хиральных комплексов марганца для энантио- и хемоселективного жидкофазного окисления органических молекул, **безусловно обладает высокой актуальностью, фундаментальной и практической значимостью.**

Структура и объем работы. Диссертация Оттенбахера Р. В. построена стандартным классическим образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 245 страницах печатного текста, содержит

48 схем, 36 рисунков и 57 таблиц. Список использованной литературы содержит 244 ссылки на работы российских и зарубежных авторов.

Обзор литературы состоит из двух главных разделов: 1) каталитические системы на основе комплексов марганца для энантиоселективного эпексидирования олефинов пероксидом водорода, где кратко представлены работы по использованию комплексов Mn(III) с хиральными лигандами саленового, 1,4,7-триазаациклононанового и *бис*-амино-*бис*-пиридинового типа; и 2) каталитические системы на основе моно- и полиядерных комплексов марганца для регио- и стереоселективного окисления алифатических C–H групп органических соединений.

С учетом и на основании рассмотренных в обзоре литературы данных сформулирована следующая **цель исследования**: Разработка научных основ каталитических систем на основе комплексов марганца, способных катализировать стереоселективное эпексидирование олефинов и стерео- и региоселективное окисление C–H групп алканов и сложных органических молекул пероксидом водорода.

Вторая и третья главы посвящены **обсуждению результатов**. **Вторая глава** под названием «Каталитические системы на основе хиральных комплексов марганца для асимметрического эпексидирования олефинов пероксидом водорода» состоит из 7 разделов, и начинается с синтеза и характеристики хиральных тетрадентатных N-донорных лигандов (включая и ахиральные) и соответствующих комплексов марганца(II). Строение и конфигурация многих комплексов однозначно подтверждены с помощью метода рентгеноструктурного анализа. Далее идет оценка каталитической активности полученных комплексов в асимметрической реакции эпексидирования олефинов с помощью пероксида водорода и представлено детальное исследование механизма катализа. Показано, что энантиоселективность реакции зависит от строения хирального лиганда и возрастает с ростом электронодонорных свойств заместителей в лиганде. Полученные данные по катализу с комплексами марганца сравнены с аналогичными системами на основе комплексов железа(II), проведена реакция эпексидирования олефинов в присутствии изотопно-меченой воды, протестированы различные окислители, такие как алкилгидропероксиды, надкислоты, иодозоарены и твердые гидропероксиды свинца, сурьмы и кремния. На основе экспериментальных данных предложен механизм стадии энантиоселективного переноса кислорода. Важно упомянуть, что использование в качестве хиральной добавки Вос-защищенного L-пролина позволяет получать энантиомернообогащенные эпексиды даже при использовании ахиральных катализаторов.

В **третьей главе** представлены каталитические системы на основе хиральных комплексов марганца для регио- и стереоселективного окисления C–H групп пероксидом водорода. Сначала продемонстрирована возможность

использования *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца(II) в качестве катализаторов для эффективного и региоселективного окисления алифатических C_{sp3}-H связей пероксидом водорода с целью селективного получения спиртов и кетонов. Затем детально исследован механизм катализа и показано, что окисление C-H групп идёт через стадию отрыва атома водорода электрофильной частицей [LMn^V=O(OC(O)R)]. Далее, проведено энантиоселективное окисление прохиральных бензильных C-H связей пероксидом водорода в присутствии хиральных *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца(II). Путем асимметрического гидроксирования и азидирования через рекомбинационный механизм был получен ряд энантиомерно обогащенных спиртов, эфиров и азидов. Обнаружено, что использование в качестве растворителя полифторированных спиртов позволяет улучшить как выход целевых спиртов (за счет подавления дальнейшего окисления), так и их энантиомерный избыток. На финальном этапе продемонстрирована возможность использования полученных хиральных катализаторов на основе комплексов марганца(II) для региоселективного окисления C-H связей пероксидом водорода в сложных органических молекулах как (-)-амброксид, ацетат эстрогена, насыщенных стероидов – производных андростана, где одновременно имеется несколько углеродных центров для возможного окисления. Хотя селективность в некоторых случаях была несущественной, но была показана принципиальная возможность и перспективность использования такого рода комплексов в окислении природных соединений.

В *экспериментальной части* приведены данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Она содержит описание методик проведённых экспериментов и данные физико-химических характеристик полученных новых соединений, включая ЯМР-спектроскопию на ядрах ¹H и ¹³C, масс-спектрометрию высокого разрешения, элементный анализ, углы оптического вращения и рентгеноструктурный анализ. Энантиомерная чистота полученных эпоксидов, спиртов, азидов и эфиров определена с помощью ВЭЖХ на хиральных колонках. Важно отметить, что практически все получаемые хиральные комплексы марганца выпадали в осадок в ходе синтеза, и их можно было также легко перекристаллизовать.

В *заключении* сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна и практическая значимость работы состоит в том, что разработанные комплексы марганца продемонстрировали чрезвычайно высокую производительность (до 8500 каталитических оборотов) и энантиоселективность (до 99% *ee*) в реакциях эпоксидирования олефинов пероксидом водорода; установлено, что в реакциях каталитического эпоксидирования пероксидом водорода наличие карбоновой кислоты в качестве добавки приводит к

значительному росту производительности катализатора и, обнаружено, что энантиоселективность реакции повышается с ростом пространственной затрудненности карбоновой кислоты; на основании полученных экспериментальных данных предложен механизм каталитического окисления, предполагающий образование активной частицы – оксокомплекса марганца(V) и перенос кислорода от данной частицы к алкену с образованием относительно долгоживущих ациклических интермедиатов; показано, что бис-амино-бис-пиридиновые комплексы марганца катализируют окисление алифатических C–H групп пероксидом водорода, демонстрируя высокую производительность (до 970 TON), региоселективность и стереоспецифичность (до >99%), а также способны катализировать энантиоселективное гидроксилирование арилалканов по бензильным CH₂ группам с получением хиральных спиртов до 97% *ee* в случае использования полифторированных спиртов в качестве растворителей; установлены закономерности селективного окисления ряда сложных природных соединений, таких как (–)-амброксид, эстрогена ацетат и его производные и производные 5 α и 5 β -андростана, пероксидом водорода в присутствии хиральных комплексов марганца и показана возможность управления регио- и стереоселективностью окислительной функционализации путем варьирования строением лиганда и природой растворителя.

Представленные в работе *научные положения, выводы и рекомендации* являются *обоснованными*. *Автореферат и публикации* полностью отражают содержание диссертационной работы. По материалам работы опубликовано 20 статей (включая 4 обзора) в авторитетных зарубежных журналах (*большинство в каталитических журналах*) из списка международного цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ и 1 глава в монографии; а также материалы диссертации прошли широкую апробацию на конференциях различного уровня.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заявить, что *цель работы*, поставленная автором, *достигнута*, а соответствующие ей *задачи* полностью *выполнены*. Положения, выносимые на защиту, полностью отвечают сути проделанной работы. Нужно отметить, что работа выполнена на высоком синтетическом уровне.

После детального ознакомления с текстом диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания, которые не носят принципиального характера, а некоторые в большей степени имеют дискуссионную направленность:

1. Не совсем ясно, зачем в Таблицах 10-13 использовался большой избыток карбоновой кислоты (*до 14 эквивалентов*), если затем в Схеме 13 показано, что для препаративного эпоксидирования халкона хватает всего 1 экв. кислоты.

2. Таблица 12, опыты 9, 10. (стр. 50). Для целевого продукта определена конфигурация стереоцентров; однако, для такого же продукта в Таблице 13, опыты 5-7 (стр. 51) конфигурация центров почему-то не определена. В чем была проблема?
3. Таблица 16, опыты 18, 19 (стр. 56). Для целевого продукта конфигурация стереоцентров установлена, однако для продукта, полученного из Z-изомера (опыт 31), конфигурация не установлена. Интересно бы узнать результат.
4. Для объяснения роста энантиоселективности в зависимости от объема добавляемой карбоновой кислоты в реакции эпоксидирования было бы интересно провести квантово-химические расчеты.
5. Таблица 25 (стр. 82). В заголовке стоило указать, что в присутствии Вос-L-пролина. Какие выходы приведены?
6. Не совсем понятно, почему по всей диссертации конверсия приводится в процентах (%), а исключительно в Таблицах 44, 45 в $\mu\text{моль}$.
7. В автореферате следовало привести общую схему или таблицу с окислением циклогексана.
8. В тексте диссертации проскакивают английские слова и фразы. Например, под Таблицами 30-33, 49 «mL»; в Таблице 36 «сипене»; в Таблице 53 «isolated yields», в некоторых схемах и т.д.
9. Как и для любой объемной работы, по тексту имеются незначительные опечатки и неудачные слова. Например, вместо «Таблица 27» должно быть «Таблица 21» (стр. 74); в Таблице 24 в заголовке вместо «Mn-51c» должно быть «Mn-51a» (стр. 79); в следующем слове «соавторами» (стр. 62); фраза в заголовке Таблицы 55 «Каталитическое окисление окисленных производных» (стр. 158).

В целом несмотря на отмеченные замечания и вопросы, диссертация **Оттенбахера Романа Викторовича** представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу. Научные результаты, полученные диссертантом, вносят весомый вклад и имеют важное значение как для развития органического синтеза в целом, так и для направления асимметрического катализа. Важно отметить, что разработанные катализаторы имеют перспективу практического применения с целью дизайна новых хиральных соединений и субстанций для нужд фарминдустрии, а полученные данные в результате исследования механизма каталитического окисления имеют важный теоретический и фундаментальный аспекты. Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют паспорту специальности 1.4.14. Кинетика и катализ.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова (Москва), Санкт-Петербургском государственном университете

(Санкт-Петербург), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Новосибирском институте органической химии имени Н. Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН (Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН (Казань) и в других организациях, где проводятся исследования в области органической химии.

Представленная работа по своей новизне, научному уровню проведения исследований и полученным результатам соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Оттенбахер Роман Викторович**, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.14. Кинетика и катализ.

Официальный оппонент:

27.09.2024г

Ларионов Владимир Анатольевич,

доктор химических наук (специальность – 1.4.3. Органическая химия), ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефо

E-mail:

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>