

## О Т З Ы В

официального оппонента Штейнмана Альберта Александровича  
на диссертационную работу Оттенбахера Романа Викторовича  
«Каталитические системы на основе комплексов марганца для селективного  
жидкофазного окисления органических молекул»  
представленную на соискание учёной степени доктора химических наук  
по специальности: 1.4.14 «Кинетика и катализ»

Старая проблема и мечта химиков, связанная с селективным окислением связей С–Н, не только сохраняет актуальность в настоящее время, но и приобретает большее значение в последние годы в связи с поиском новых, более эффективных, лекарственных средств. За последние десятилетия она стала одной из самых быстро развивающихся областей фармацевтической химии. То же можно сказать и об эпоксидировании ненасыщенных соединений. Среди различных связей С–Н прогресс в селективном окислении связей  $C(sp^3)$ –Н крайне желателен. Связи  $C(sp^3)$ –Н обычно инертны из-за высокой энергии связи, более того, существует очень небольшая разница в реакционной способности между различными  $C(sp^3)$ –Н в молекуле, что затрудняет гидроксилирование целевой связи  $C(sp^3)$ –Н, поэтому селективное окисление связей  $C(sp^3)$ –Н остается серьезной проблемой. Природные оксигеназы катализируют процессы селективной окислительной функционализации углеводов кислородом воздуха в мягких условиях, однако проблема создания селективных катализаторов для препаративного окисления органических соединений далека от своего решения. Другим популярным биомиметическим окислителем является пероксид водорода, особенно благодаря тому, что единственным побочным продуктом его использования является вода. Среди биомиметических комплексов комплексы марганца рассматриваются как одни из наиболее перспективных катализаторов процессов окисления углеводов. Поэтому выбор автором этих комплексов для исследования представляется довольно удачным. Популярная на Западе стратегия функционализации на поздних стадиях синтеза (late-stage

Институт катализа  
Вх. № 5993  
Дата 01.10.2024

functionalization, LSF) ставит своей задачей поиск селективной функционализации сложных молекул с помощью небольшого числа синтетических стадий, не требующих введения в молекулу вспомогательных групп. В перспективе это должно привести к разработке новых методов синтеза сложных лекарственных соединений и тонкой модификации их ключевых фармакологических свойств.

Целью представленных к защите исследований была разработка новых высокопроизводительных каталитических систем на основе комплексов марганца, способных катализировать стереоселективное эпоксидирование олефинов и стерео- и региоселективное окисление C–H групп алканов и сложных органических молекул.

В рамках этих исследований автору удалось синтезировать новые комплексы марганца(II) с хиральными тетрадентатными лигандами аминопиридинового типа и продемонстрировать их выдающуюся каталитическую активность в энантиоселективном эпоксидировании олефинов и энантиоселективном окислении C(sp<sup>3</sup>)–H групп пероксидом водорода. Также изучена природа каталитически активных центров и разработаны представления о механизме этих реакций. Синтетический потенциал новых катализаторов был убедительно продемонстрирован в процессах хемо- и региоселективного окисления C–H групп сложных органических молекул природного происхождения.

Научная новизна результатов, выносимых на защиту, прежде всего состоит в открытии и разработке нового класса каталитических систем на основе бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца для энантиоселективного эпоксидирования алкенов и для регио- и стереоселективного окисления C(sp<sup>3</sup>)–H групп органических субстратов, позволяющих получать эпоксиды электронодефицитных алкенов с энантиомерным избытком до 99 % и арилалканола с энантиомерным избытком до 97 % при окислении пероксидом водорода. Впервые показано, что ахиральный бис-амино-бис-пиридиновый комплекс марганца способен катализировать асимметрическое эпоксидирование при наличии

координирующей к марганцевому центру хиральной добавки. Впервые показано, что бис-амино-бис-пиридиновые комплексы марганца способны катализировать регио- и стереоселективное окисление таких сложных субстратов природного происхождения, как (-)-амброксид и его производные, а также производные эстрогена и андростерона. Достигнуты выходы индивидуальных продуктов окисления на уровне 40-60 %. Впервые систематически изучен механизм данных реакций и идентифицирован электрофильный оксо-комплекс марганца(V) в качестве активной частицы в этих процессах, а также механизм эпоксицирования различными двухэлектронными окислителями и предложены наиболее вероятные кандидаты на роль активной окисляющей частицы для каждого типа окислителя. В основе механизма селективного C-H окисления лежит скорость-лимитирующая стадия отрыва атома водорода оксомарганцевой(V) частицей, за которой следует «повторное связывание» образовавшегося C-центрированного радикала с координированной к марганцу OH группой. Открыт механизм «альтернативного связывания», что позволило разработать новую каталитическую систему на основе комплексов марганца для асимметрического C-H азидирования арилалканолов пероксидом водорода.

Диссертация Р. В. Оттенбахера состоит из введения, четырёх глав, выводов, списка цитированной литературы и приложения. Основной текст включает 222 страницы, в том числе 36 рисунков, 57 таблиц и 48 схем. Библиография насчитывает 244 наименования.

Во *введении* обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи исследования, перечислены основные положения, выносимые на защиту, дано описание структуры диссертации.

*Первая глава* диссертации является литературным обзором и посвящена рассмотрению каталитических свойств комплексов марганца в реакциях эпоксицирования и C-H окисления органических субстратов различных классов. В разделе 1.1 описаны существующие каталитические системы на основе комплексов марганца для энантиоселективного окисления олефинов пероксидом

водорода. Проведен сравнительный анализ катализаторов с точки зрения таких характеристик, как активность, селективность по целевому продукту, энантиоселективность, эффективность использования окислителя. В разделе 1.2 рассмотрены каталитические системы на основе комплексов марганца для окислительной функционализации неактивированных С–Н связей в органических молекулах. Показаны основные преимущества комплексов марганца с бис-амино-бис-пиридиновыми лигандами перед иными системами.

Во второй главе изложены основные результаты, полученные при исследовании каталитических свойств синтезированных комплексов  $Mn(II)$  в реакциях энантиоселективного эпоксидирования олефинов пероксидом водорода. Проведено сравнение катализаторов  $Mn-pcp$  и  $Mn-pdp$  при эпоксидировании стирола и халкона надуксусной кислотой и пероксидом водорода. Впервые полученный комплекс  $Mn-pdp$  с хиральным каркасом на основе 2,2'-бипирролидина продемонстрировал более высокую активность и селективность по сравнению с  $Mn-pcp$ , особенно в реакциях с пероксидом водорода.

Третья глава посвящена исследованию реакций селективного окисления алифатических С–Н групп алканов пероксидом водорода при катализе бис-амино-бис-пиридиновыми комплексами марганца. Так при окислении циклогексана пероксидом водорода в присутствии  $Mn-pcp$ ,  $Mn-pdp$  и  $Mn-pmprr$  для всех катализаторов найдено соотношение спирт/кетон около 5, указывающее на нерадикальный путь окисления, что подтверждается также окислением адамантана преимущественно по более электрононасыщенным третичным С–Н группам с образованием 1-адамантанола. Изучено влияние электронных эффектов на региоселективность окисления. Так, при окислении 2,6-диметилгектана, содержащего электроноакцепторы в 8-ом положении, ближняя третичная С–Н группа существенно дезактивируется.

Четвертая глава содержит описания экспериментальных методов, использованных в работе. Приводятся методики получения хиральных лигандов и соответствующих комплексов марганца, ряда субстратов (олефинов),

проведения каталитических реакций эпексидирования и С–Н окисления, процедуры выделения и анализа продуктов, хроматографические и спектроскопические данные продуктов окисления.

В *Приложении* даны структуры 11 синтезированных комплексов Mn(II) по данным РСА.

*Выводы* содержат 7 пунктов, в которых даны заключения по основным результатам.

На основании выполненных автором исследований разработаны достаточно обоснованные теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Новые высокоэффективные катализаторы и новое знание о природе их активных частиц и механизме реакций важны как с фундаментальной точки зрения, так и с точки зрения потенциальных синтетических приложений в тонком органическом синтезе. Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Р. В. Оттенбахера, обеспечена большим объёмом непротиворечивого экспериментального материала, квалифицированным использованием физико-химических методов исследования, апробацией результатов работы на большом числе научных мероприятий. Выводы в достаточной мере отражают основное содержание работы. Достоверность выводов диссертации сомнений не вызывает.

Замечания по тексту Диссертации и Автореферата (указаны стр):

Д-51. «...нетрудно предположить, что наличие лабильных цис-координационных мест в структуре комплекса является необходимым условием для проявления им каталитических свойств в реакциях окисления.» Это давно установленное положение в био- и биомиметическом катализе и не требует предположений.

Д-75. «совокупность данных фактов свидетельствуют о том, что энантиоселективное эпексидирование в системах Mn/АсООН и Mn/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/АсОН протекает в соответствии с различными механизмами.» Недостаточно

убедительно. И не нашел какие механизмы имеются в виду. Наверное, стоит указать в этом месте.

Под Схемами 20 (Д-84), 21(Д-87) и 26(Д113) загадочная фраза « $^{18}\text{O}$  выделен зеленым», хотя в этих схемах символ  $^{18}\text{O}$  и зеленый цвет вообще не просматриваются.

Д-151. Термины «биосинтетический» и «биоортогональный» не совсем понятны.

На многих страницах, а иногда и в рядом стоящих предложениях, повторяется слово «было» в сочетаниях с «показано, изучено, установлено и т.п.», которое при этом ничего не проясняет, так как речь идет о совершенных действиях, т. е. здесь оно - паразит.

Указанные замечания не затрагивают основных выводов и итогов работы, которые основаны на надёжных экспериментальных данных и данных, имеющихся в литературе. Автореферат и опубликованные работы отражают основное содержание диссертации, которое опубликовано в 20 очень качественных статьях в авторитетных международных журналах, а также в одной главе в монографии. В целом, диссертация Романа Викторовича Оттенбахера «Каталитические системы на основе комплексов марганца для селективного жидкофазного окисления органических молекул» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы разработки эффективных каталитических систем на основе комплексов марганца, способных найти ряд практических применений, имеющей значение для развития тонкого химического синтеза, биомиметического катализа и фармацевтической химии. Практическая значимость работы подкреплена доказательствами путем препаративных синтезов возможности масштабирования каталитических процессов с сохранением выдающихся характеристик новых катализаторов. Работа полностью соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.14 «Кинетика и катализ».

Диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и критериям, изложенным в п.п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а её автор – Роман Викторович Оттенбахер – заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.14 «Кинетика и катализ».

Официальный оппонент:

Штейнман Альберт Александрович

«\_\_\_» сентября 2024 г.

доктор химических наук (02.00.15 – Кинетика и катализ), профессор, главный научный сотрудник Отдела кинетики и катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН).

E-mail: [shteinman2002@mail.ru](mailto:shteinman2002@mail.ru), тел.: +7(49652)-2-31-35.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук.

Адрес: 142432, Россия, Московская область, г. Черноголовка, г.о. Черноголовка, проспект ак. Семенова, 1.

E-mail: [office@icp.ac.ru](mailto:office@icp.ac.ru); тел.: +7 (49652) 244-74. Сайт организации: <https://icp-ras.ru>.

Подпись д.х.н., проф. Штейнмана Альберта Александровича заверяю,

Ученый секретарь ФИЦ ПХФ

д.х.н.

\_\_\_ / Б.Л. Психа  
сентября 2024 г.