

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора, ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9), ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН Сухорукова Алексея Юрьевича на диссертационную работу Антоновой Александры Сергеевны «Рутениевые катализаторы типа Ховейды-Граббса с шестичленным хелатным циклом», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия

Реакция метатезиса алкенов является одним из базовых инструментов современного органического синтеза. Значимость метатезиса алкенов трудно переоценить, так как он позволяет собирать кратную углерод-углеродную связь из двух C-фрагментов в одну стадию, что практически недостижимо другими методами. Реакция метатезиса алкенов активно применяется в разнообразных областях от тонкого органического синтеза до биотехнологии и материаловедения. Наиболее зарекомендовавшими себя в лабораторной практике катализаторами метатезиса алкенов являются комплексы рутения типа Ховейды-Граббса, хотя и они не лишены недостатков (невысокая активность в отношении пространственно затрудненных субстратов, термическое разложение и дезактивация, чувствительность к воздуху и влаге). Дальнейшее совершенствование этих катализаторов является **актуальной задачей**. Исследования в этой области направлены на создание катализаторов, которые будут работать в более мягких условиях, при более низких температурах, что сделает процессы более общими, экологичными и экономически выгодными.

Диссертационное исследование Антоновой Александры Сергеевны выполнено в рамках этого динамично развивающегося направления. Цель работы заключалась в создании новых высокоактивных катализаторов типа Ховейды-Граббса, содержащих шестичленный хелатный цикл с различными координирующими рутений гетероатомами. Для достижения этой цели диссертантом был решен целый ряд задач, связанных с разработкой методов синтеза исходных хелатирующих лигандов, получении и структурной характеристике их рутениевых комплексов, исследовании связи структура-каталитическая активность в их ряду, и, наконец, демонстрации эффективности наиболее активных из полученных катализаторов в синтезе сложных гетероциклических молекул.

Для решения первой задачи диссертантом предложены эффективные процедуры синтеза прекурсоров бензилиденовых лигандов – стиролов, содержащих функционализированную алкильную группу в *орто*-положении. Эти методы основаны на нуклеофильном замещении атома галогена в 2-винилбензилхлориде или на расщеплении по Гоффману соответствующих замещенных тетрагидроизохинолинов (для получения лигандов с амино-группами). Результатом этой работы стал синтез более 40 новых лигандов, содержащих в качестве дополнительных координирующих групп замещенные окси-, меркапто-, селено- и амино-группы.

Из полученных 2-замещенных стиролов были синтезированы рутениевые комплексы, большинство из которых оказались устойчивыми и получались с препаративными выходами. Важно отметить, что для *S*-хелатных комплексов, существующих в виде *цис*- и *транс*-изомеров, диссертантом разработана методика стереодивергентного синтеза, позволяющая получать оба изомера по-отдельности. Все комплексы были исчерпывающим образом охарактеризованы методами ЯМР и РСА, что также позволило провести анализ и сравнение их геометрических параметров.

Получив представительную библиотеку рутениевых комплексов, диссертант провел всестороннее сравнение их активности в серии модельных реакций, включая внутримолекулярный (RCM) и межмолекулярный метатезис алкенов в симметричном и кросс-вариантах (CM), а также ениновый метатезис и метатезисную полимеризацию (ROMP). В результате этих исследований были не только выявлены наиболее активные катализаторы, но и определены ключевые структурные факторы, влияющие на каталитическую активность. В заключительной части работы продемонстрирована эффективность разработанных катализаторов для стереоселективного синтеза насыщенных цикlopента[*b*]фуоро[2,3-*c*]пирролов, содержащих несколько стереоцентров, по реакции метатезиса доступных трициклических производных с раскрытием цикла и рециклизацией.

Структура полученных органических и металлоорганических соединений подтверждена комплексом современных физико-химических методов (ЯМР-, масс-спектрометрия высокого разрешения), для ключевых продуктов выполнен рентгеноструктурный анализ. Исследования выполнены профессионально, **достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.**

Таким образом, **новизна диссертационного исследования** заключается в том, что впервые выявлены зависимости между природой дополнительной координирующей группы в бензилиденовом лиганде и стабильностью, структурой и каталитической активностью соответствующих рутениевых комплексов с 6-членным хелатным циклом. На основе полученных закономерностей структура-каталитическая активность предложены **новые гомогенные катализаторы реакции метатезиса**, активность которых превосходит таковую для стандартного и наиболее применяемого комплекса Хovejды-Грabbса II-ого поколения (HG-II). С помощью этих катализаторов осуществлен эффективный синтез не только стандартных алкенов и циклоалкенов, но и труднодоступных полициклических продуктов ряда цикlopента[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиррола, представляющих интерес для медицинской химии. Эти результаты **подтверждают прикладной потенциал** диссертационного исследования.

В целом, диссертационная работа Антоновой А. С. впечатляет своей скрупулезностью, объемом и результативностью. Ее результаты вносят **весомый вклад** как в развитие методологии реакции метатезиса алкенов, так и в понимание влияния структуры хелатного рутениевого катализатора на каталитическую активность. Работа является **законченным исследованием, отвечающим критериям научной новизны и имеющим практическую ценность для органической химии и гомогенного катализа.**

Диссертация построена традиционным образом и включает введение, обзор литературы, обсуждение полученных результатов, описание экспериментальной части, выводы и список использованной литературы. Общий объем работы составляет 191 страницу и сопровождается 89 схемами, 40 таблицами и 41 рисунком. В списке литературы приведен 171 источник. Во введении обоснована актуальность темы исследования и сформулирована цель работы. Литературный обзор посвящен рассмотрению работ в области дизайна катализаторов метатезиса типа Хovejды-Грabbса II-ого поколения, а также их синтеза и недавних (2021–2023 гг.) применений в полном синтезе природных соединений и полимерных материалов. Ознакомление с ним позволяет лучше понять состояние науки в данной области, текущую проблематику и место полученных диссертантом результатов в масштабе мировых исследований. В частности, становится очевидной перспективность поиска эффективных катализаторов в ряду малоизученных рутениевых комплексов типа Хovejды-Грabbса, содержащих шестичленный хелатный цикл. В экспериментальной части описаны методики синтеза и приведены необходимые спектральные и физико-химические характеристики полученных продуктов. Сформулированные в работе

выводы и положения обоснованы, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и **не вызывают сомнений**.

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.4.3 Органическая химия по пунктам 1 (Выделение и очистка новых соединений), 2 (Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования), 3 (Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) и 7 (Выявление закономерностей типа «структура – свойство»).

На основе материалов диссертации опубликовано 5 статей в журналах, индексируемых в базах данных ВАК, WoS и Scopus, зарегистрирован 1 патент РФ. Результаты работы были представлены на 10 всероссийских и международных конференциях. Текст автореферата и публикации соответствуют основному содержанию диссертации.

Тем не менее, по работе Антоновой А. С. возник ряд вопросов и замечаний, требующих комментария автора. Основные из них перечислены ниже:

- 1) При исследовании *цис*-/*транс*-изомеризации комплексов **13** и **14** автор приводит графики зависимости конверсии от времени (рисунок 3). Делались ли попытки аппроксимировать эти кривые соответствующими кинетическими уравнениями и вычислить константы скорости изомеризации/времени полупревращения? Эти значения удобно было бы сравнивать между собой для разных комплексов.
- 2) При получении аминотетильных лигандов **25** и **27** диссертант использовал синтетический подход, основанный на расщеплении тетрагидроизохинолинов по Гоффману. Можно ли эти же продукты получить реакцией 2-винилбензилхлорида с вторичными аминами? Для синтеза третичных аминов несимметричного строения **25** логичным представляется использовать реакцию восстановительного аминирования вторичного амина **28**. Рассматривались ли диссертантом эти подходы?
- 3) Диссертантом получен большой массив экспериментальных данных по зависимости каталитической активности от природы заместителей в хелатирующем лиганде. Не пытался ли диссертант провести количественные корреляции между каталитической активностью и параметрами, характеризующими стерические, электронные или какие-либо другие характеристики лиганда (например, константами Тафта, А-константами и др.).
- 4) На основе литературных и собственных данных диссертант делает общее заключение, что *транс*-комплексы хелатов типа Ховейды-Граббса более активны в реакциях метатезиса, чем *цис*-комплексы (стр. 42 и стр. 60). Как можно объяснить эту закономерность? Каким образом происходит термическая и фотохимическая “активация” *цис*-комплексов?
- 5) В большинстве таблиц и графиков по исследованию каталитической активности полученных комплексов в модельных реакциях метатезиса приведены данные по конверсии субстрата. Для полноты картины стоило привести еще и измеренные по ЯМР выходы продуктов.
- 6) Во введении к диссертации или в начале раздела “Обсуждение результатов” стоило привести рисунок (схему), в наглядной графической форме отражающий вариации в структуре комплекса Ховейды-Граббса, которые предполагалось изучить в работе. Это упростило бы для читателя понимание стратегии диссертационного исследования и его новизны.
- 7) В заключении по литературному обзору стоило более четко сформулировать гипотезу о том, как целесообразность данного диссертационного исследования вытекает из текущего состояния области.

- 8) В диссертационной работе отсутствуют номера ССДС для соединений, охарактеризованных РСА. Также для полученных полимеров поли-64 отсутствуют данные об их характеристике (элементный анализ, ИК-спектры, степень полимеризации, молекулярно-массовое распределение и т.п.).
- 9) В работе встречаются неудачные выражения и опечатки, например: “селф-метатезис”, “Процесс изомеризации 54 \rightleftharpoons 55 был описан с помощью расчётов DFT”, “на других модельных субстратов” (стр. 16 автореферата).

Эти замечания не влияют на общее положительное впечатление от работы и не затрагивают ее положения и выводы.

Диссертационное исследование Антоновой Александры Сергеевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы поиска эффективных методов получения комплексов типа Ховейды-Граббса, имеющей важное значение как для фундаментальной науки, так и для решения конкретных прикладных задач. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утверждённого Учёным советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Антонова Александра Сергеевна, несомненно, достойна присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор по специальности Органическая химия,
ведущий научный сотрудник,
заведующий Лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9)
ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН
Сухоруков Алексей Юрьевич

 29.11.2024

Контактные данные:

тел.: +7 (499) 135-53-29; e-mail: sukhorukov@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, Ленинский проспект, 47, Москва

ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,

Лаборатория органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9)

тел.: +7 (499) 135-53-29; e-mail: sukhorukov@ioc.ac.ru

Подпись Сухорукова А.Ю. удостоверяю

к.х.н., ученый секретарь ученого совета Института органической химии им. Н.Д. Зелинского

Коршевец И.К.



