

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета Д 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н, проф. Томилов Ю. В.(председатель), д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю., д.х.н., Ферштат Л. Л., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Кучеренко Александра Сергеевича** *«Рециклизуемые органокализаторы на основе хиральных аминов: дизайн и применение для асимметрического синтеза биологически активных веществ»*, (научный консультант – чл.-корр. РАН, проф. Злотин С. Г.), представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия, установила:

Диссертационная работа Кучеренко А. С. *«Рециклизуемые органокализаторы на основе хиральных аминов: дизайн и применение для асимметрического синтеза биологически активных веществ»* посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

**Актуальность темы.** Многие лекарственные препараты оказывают различное фармакологическое действие на организм человека в зависимости от их энантиомерных форм. Причем, присутствие лишь небольшого количества нежелательного оптического антипода в виде примеси в составе лекарства может приводить к крайне негативным результатам. Современная доктрина лекарственной безопасности (под контролем U.S. Food and Drug Administration) заключается в том, что ни одно хиральное вещество не может выйти на рынок, пока не будут изучены свойства всех его возможных стерео- и энантиомеров. Методы химического (или физико-химического) разделения изомеров, особенно содержащих несколько стереоцентров очень дороги и часто малоэффективны. Для решения проблемы селективного получения



энантиомеров биоактивных субстанций и фармпрепаратов наиболее эффективно использование асимметрического катализа. Этот подход позволяет превращать прохиральные или рацемические соединения в энантиомерно обогащенные продукты, используя субстехиометрические количества (часто меньше 1 мол. %) хирального катализатора (индуктора). Катализаторами долгое время служили ферменты и разработанные в последние десятилетия XX века комплексы металлов с хиральными лигандами. Однако, в XXI веке сформировался и получил активное развитие третий тип асимметрического катализа – катализ под действием малых, не содержащих металла, органических молекул, в том числе природного происхождения, получивший название «органокатализ». Многие органокатализаторы устойчивы к действию воздуха или воды. При этом, они сопоставимы по энантиоселективности с металлокомплексными катализаторами и, в отличие от них, не могут загрязнять продукты фармакологического назначения следами тяжелых металлов. Огромный потенциал органокатализа отмечен присуждением ученым, внесшим наибольший вклад в развитие этого направления, Бенжамину Листу и Дэвиду МакМиллану, Нобелевской премии по химии за 2021 год.

Несмотря на огромный прогресс в этой области, асимметрический органокатализ пока мало применяется в промышленности. Доступные хиральные амины, в частности пролин, обычно менее активны, чем комплексы металлов (их требуется вводить в реакцию в количестве до 30-50 мол. %). Органокатализаторы, содержащие первичную или вторичную аминогруппу, довольно быстро теряют активность в ходе каталитической реакции из-за побочных превращений органических интермедиатов (енаминов и иминиевых ионов). Органокатализаторы на основе третичных аминов, активирующих реагенты с помощью водородных связей, как правило, имеют более сложное строение. Таким образом, создание простых и устойчивых регенерируемых форм органокатализаторов для применения в



асимметрических каталитических процессах, сопровождающихся образованием новых стереогенных центров, является актуальной задачей.

**Научная новизна.** В диссертационной работе впервые предложено решение фундаментальной и одновременно прикладной проблемы увеличения срока службы наиболее эффективных органокатализаторов асимметрических реакций путем введения в их состав ионных групп: катионов имидазолия, пиридиния, хинолиния и гидрофильных ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{OTf}^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ) или гидрофобных ( $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{NTf}_2^-$ ) анионов. Варьирование природы катиона и аниона позволило управлять физико-химическими свойствами катализатора и дало возможность проводить многие органокаталитические реакции в водной среде. Предложенная методология универсальна. Полученные с ее помощью иммобилизованные аминокатализаторы различных типов обеспечивают протекание асимметрических реакций (альдольной, Михаэля, домино-реакций) с высокой энантиоселективностью и полным контролем диастереоселективности в случае образования нескольких хиральных центров. Методология позволяет, в частности, синтезировать катализаторы на основе природных аминокислот ((*S*)-пролина, (*2S,3R*)-треонина и (*S*)-серина), хиральных 1,2-диаминоэтанов ароматического и гетероароматического ряда, гибридных хиральных 1,2-диаминов, содержащих третичные аминогруппы и гибридов, содержащих устойчивый и способный к водородному связыванию с реагентами фрагмент амида квадратной кислоты. Оригинальной является предложенная в работе стратегия пост-модификации хиральных продуктов органокаталитических реакций с участием производных койевой кислоты путем окислительного превращения  $\gamma$ -пиронового цикла в карбоксильную группу, что значительно расширило синтетические возможности органокаталитического метода.

**Практическая значимость работы.** Практическая значимость работы состоит в том, что с помощью полученных катализаторов осуществлены энантиоселективные синтезы наиболее активных энантиомеров биологически активных веществ и применяемых в клинике лекарственных препаратов. В их



числе: (*S*)-энантиомер антикоагулянта варфарин, предшественники лекарств для лечения нервных расстройств, таких как (*S*)-прегабалин, (*R*)-баклофен и (*R*)-фенибут, антидепрессант (*S*)-венлафаксин, производные противоракового препарата sAJM589, дерматологического препарата (*R*)-декспантенола, биоактивные хиральные лактоны, гидрокси- и аминокислоты и ряд других полезных для фармакологии соединений. Многие из использованных в этих процессах катализаторов легко отделимы от продуктов и могут вводиться в органокаталитические реакции многократно (более 30 циклов), что открывает перспективу их использования в промышленных органокаталитических процессах.

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно участвовал в определении направления исследований, проведении экспериментов, обработке, обсуждении и обобщении результатов. Все выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии.

**Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК** к работам на соискание степени доктора химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Соискатель имеет 52 публикации, в том числе 31 по теме диссертации. Из них **28 статей и 3 обзора в рецензируемых журналах, включенных в международные базы данных Web of Science и Scopus**, 6 тезисов докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа «Рециклизуемые органокатализаторы на основе хиральных аминов: дизайн и применение для асимметрического синтеза биологически активных веществ» Кучеренко А. С. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой.

Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Кучеренко А. С. к защите на диссертационном совете Д 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д. х. н., профессор Гаврилов К. Н., Рязанский государственный университет им. С. А. Есенина, д. х. н., профессор Малеев В. И., Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии наук, д. х. н., профессор Краснов В. П., Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской Академии Наук) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите докторской диссертации Кучеренко А. С. по теме «Рециклизуемые органокатализаторы на основе хиральных аминов: дизайн и применение для асимметрического синтеза биологически активных веществ» принято 28 августа 2024 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н, проф. Томилов Ю. В.

д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю.

д.х.н., Ферштат Л. Л.

Подписи д.х.н, проф. Томилова Ю. В., д.х.н., проф. Сухорукова А. Ю. и д.х.н., Ферштата Л. Л. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

28 августа 2024 г.



И. К. Коршевец