

В диссертационный совет 24.1.092.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Краснов Виктор Павлович, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник, и.о зав лаборатории асимметрического синтеза Института органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения РАН, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Кучеренко Александра Сергеевича на тему: «Рециклизуемые органокатализаторы на основе хиральных аминов: дизайн и применение для асимметрического синтеза биологически активных веществ» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 –органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152–ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertaczionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте.

Доктор химических наук, профессор главный научный сотрудник, зав лабораторией асимметрического синтеза ИОС УрО РАН

Подпись д.х.н., проф. Краснова
удостоверяю
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.



В.П. Краснов

Красникова О.В.

16 сентября 2024 г.

Сведения об официальном оппоненте


по диссертации Кучеренко Александра Сергеевича на тему: «Рециклизуемые органокатализаторы на основе хиральных аминов: дизайн и применение для асимметрического синтеза биологически активных веществ» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Фамилия, имя, отчество	Краснов Виктор Павлович
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (02.00.03 -Органическая химия)
Ученое звание	Профессор (02.00.03 – Органическая химия)
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера Уральского отделения Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИОС УрО РАН
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование лаборатории	Лаборатория асимметрического синтеза
Почтовый индекс, адрес организации	620137, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20
Веб-сайт	http://www.ios.uran.ru/
Телефон	7 (343) 369-31-86
Адрес электронной почты	ca@ios.uran.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. Вакаров С.А., Груздев Д.А., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Синтез энантимерно чистых 2-арилоксикарбоновых кислот и их производных // Успехи химии. – 2019. – Т. 88 (10). – С. 1063–1080. 2. Vakarov S.A., Chulakov E.N., Sadretdinova L.Sh., Kodess M.I., Ezhikova M.A., Pervova M.G., Ganebnykh I.N., Levit G.L., Krasnov V.P. Kinetic Resolution of Racemic 2-Aryloxy Propionyl Chlorides Using

- Enantiopure (S)-3,4-Dihydro-3-methyl-2H-[1,4]benzoxazines // *ChemistrySelect*. – 2020 - V. 5 (13). – P. 4069-4073/
3. Krasnov V.P., Levit G.L., Musiyak V.V., Gruzdev D.A., Charushin V.N. Fragment-based approach to novel bioactive purine derivatives // *Pure and Applied Chemistry*. – 2020. – V. 92 (8). – P. 1277-1295.
4. Pershina A.G., Brikunova O.Ya., Demin A.M., Abakumov M.A., Vaneev A.N., Naumenko V.A., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Nizamov T.R., Muslimov A.R., Timin A.S., Malkeyeva D., Kiseleva E., Vtorushin S.V., Larionova I.V., Gereng E.A., Minin A.S., Murzakaev A.M., Krasnov V.P., Majouga A.G., Ogorodova L.M. Variation in tumor pH affects pH-triggered delivery of peptide-modified magnetic nanoparticles // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. – 2021. – V. 32.
5. Gruzdev D.A., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. Carborane-containing amino acids and peptides: Synthesis, properties and applications (Review) // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2021. – V. 433. – 213753.
6. Musiyak V.V., Nizova I.A., Chulakov E.N., Sadretdinova L.Sh., Tumashov A.A., Levit G.L., Krasnov V.P. Stereochemical aspects in the synthesis of novel N-(purin-6-yl) dipeptides as potential antimycobacterial agents // *Amino Acids*. - 2021. - V. 53 (3). - P. 407-415.
7. Тумашов А.А., Вакаров С.А., Садретдинова Л.Ш., Чулаков Е.Н., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н. Разделение энантиомеров 2-ариллоксикарбоновых кислот на хиральных неподвижных фазах методом ВЭЖХ // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2021. – N 5. – С. 900-907.
8. Gruzdev D.A., Vakarov S.A., Korolyova M.A., Bartashevich E.V., Tumashov A.A., Chulakov E.N., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Levit G.L., Krasnov V.P. Acylative kinetic resolution of racemic methyl-substituted cyclic alkylamines with 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl (R)-2-фенохупроаноате // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2022. – Vol. 20 (4). – P. 862-869
9. Gruzdev D.A., Telegina A.A., Levit G.L., Krasnov V.P. N-Aminoacyl-3-amino-nido-carboranes as a Group

	<p>of Boron-Containing Derivatives of Natural Amino Acids // Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 87 (8) – P. 5437-5441.</p> <p>10. Gruzdev D.A., Telegina A.A., Chulakov E.N., Levit G.L., Krasnov V.P. (7,8-Dicarba-nido-undecaboran-7-yl)acetic acid: synthesis of individual enantiomers and the first example of determination of absolute configuration of chiral monosubstituted nido-carborane // New Journal of Chemistry. – 2022. – Vol. 46 - P. 17338-17347.</p> <p>11. Krasnov V.P., Andronova V.L., Belyavsky A.V., Borisevich S.S., Galegov G.A., Kandarakov O.F., Gruzdev D.A., Vozdvizhenskaya O.A., Levit G.L. Large Subunit of the Human Herpes Simplex Virus Terminase as a Promising Target in Design of Anti-Herpesvirus Agents // Molecules. – 2023. - Vol. 28 (21). - 7375.</p> <p>12. Gruzdev D.A., Vakhrushev A.V., Demin A.M., Baryshnikova M.A., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. Synthesis of closo- and nido-carborane derivatives of the KRGD peptide // Journal of Organometallic Chemistry. – 2024. – Vol. 1008 – 123052.</p> <p>13. Pershina A.G., Efimova L.V., Brikunova O.Y., Nevskaya K.V., Sukhinina E.V., Hmelevskaya E.S., Demin A.M., Naumenko V.A., Malkeyeva D., Kiseleva E., Khozyainova A.A., Menyailo M.E., Denisov E.V., Volegov A.S., Uimin M.A., Krasnov V.P., Ogorodova L.M. Nano-bio interaction of magnetic nanoparticles with cells in a tumor at the single-cell level // Nano Today. – 2024. – Vol. 56. – 102300.</p>
<p>Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся</p>	<p>Не являюсь</p>

научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь

 /В.П. Краснов/.

Подпись д.х.н., проф. Краснова В.П. удостоверяю.
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.
16 сентября 2024 г.



 О.В.Красникова

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Кучеренко Александра Сергеевича

«Рециклизуемые органокатализаторы на основе хиральных аминов: дизайн и применение для асимметрического синтеза биологически активных веществ»

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы диссертационной работы

Наряду с катализом металлами и биокатализом, органокатализ - одно из трех главных направлений асимметрического синтеза энантиомерно чистых соединений, но в отличие от первых двух, обладает наибольшим потенциалом по таким параметрам, как стоимость, удобство использования, устойчивость катализатора и его пригодность для процессов «зеленой» химии. Кроме того, органокатализ может обеспечить сложные многоцентровые асимметрические превращения. С помощью энантиоселективных органических катализаторов получают стерически напряженные энантиомерно чистые биологически активные α,α -дизамещенные α -аминокислоты, [2.2]парациклофаны с планарной хиральностью и прочие полезные соединения, труднодоступные или недоступные другими методами. Нобелевскую премию по химии за 2021 год присудили за достижения в области органокатализа, что подчеркивает чрезвычайную важность и актуальность поиска новых эффективных органических катализаторов асимметрических процессов.

Вместе с тем, в промышленности органокатализ применяется редко из-за низкой активности и недостаточной химической устойчивости катализаторов, возможности их регенерации, необходимости высокой загрузки.

В связи с этим, диссертационная работа Кучеренко А. С., посвященная дизайну рециклизуемых органокатализаторов на основе хиральных аминов и их применению для асимметрического синтеза биологически активных соединений, **несомненно является актуальной.**

Структура и содержание работы

Диссертация Кучеренко А. С. изложена на 287 страницах и имеет традиционную структуру: состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы, содержащего 225 ссылок.

В литературном обзоре исчерпывающе обобщены и проанализированы методы иммобилизации хиральных органокатализаторов на различных носителях и их применения в асимметрических реакциях альдольной конденсации, реакций Дильса-

Альдера, 1,3-диполярного присоединения, алкилирования по Фриделю-Крафтсу и других. Сопоставлены выходы, *de* и *ee* этих реакций в присутствии иммобилизованных органокатализаторов. Обобщена информация об устойчивости конъюгатов - допустимом количестве циклов их применения. Большая часть ссылок относится к результатам исследований, опубликованным в последние 15 лет.

Раздел «обсуждение результатов» содержит описание результатов собственной работы диссертанта. Описан синтез иммобилизованных катализаторов с использованием трех различных подходов. В одном из них ковалентное связывание амина-катализатора реализовано по элегантной схеме синтеза через этерификацию бензилового эфира (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-гидроксипролина по ОН-группе в 4-положении 5-бромпентановой кислотой и последующим присоединением гетероцикла через дегидробромирование с формированием ароматического катиона. Замена бромид-иона, в частности, на гидрофобный анион гексафторида фосфора приводит к нерастворимому в воде катализатору. Причем, диссертантом впервые синтезированы пролинсодержащие амфифильные соли имидазолия и пиридиния с гидрофильным (Br⁻, BF₄⁻) и гидрофобными (PF₆⁻, NTf₂⁻) анионами. В присутствии нерастворимых в воде катализаторов, в отличие от водорастворимых аналогов, альдольные реакции протекают с высокими выходами, и гораздо большими *de* и *ee*, воспроизводимыми в восьми циклах.

Диссертантом разработан метод получения еще более селективных и активных по сравнению с первой группой катализаторов - амидов (*S*)-пролина, C2-симметричных соединений, содержащих два пролинамидных фрагмента, модифицированных ионными группами, и гораздо более устойчивых, чем моноамиды (10 циклов применения с сохранением параметров *de*, *ee*). Синтезированы иммобилизованные энантиомерно чистые амиды треонина. Методом 2D ЯМР спектроскопии и на основании квантово-химических исследований с применением технологии машинного обучения EML выявлены причины их быстрой дезактивации.

Получены иммобилизованные органокатализаторы на основе синтетических 1,2-диаминов, регенерируемые аминокатализаторы, не содержащие ионных групп. Несомненной заслугой соискателя является синтез и исследование хиральных третичных аминов, содержащих ионные группы и фрагмент амида квадратной кислоты, которые обладали впечатляющей устойчивостью (30 циклов). Большой интерес представляет также впервые обнаруженная А.С. Кучеренко возможность использования иммобилизованных органокатализаторов в асимметрических домино-реакциях.

Новые катализаторы позволили синтезировать энантиомеры разнообразных по строению альдолей, бис-альдолей, диолов, продуктов присоединения СН-кислот к

олефинам и других ценных веществ, с высокими выходами, *de*, *ee* и более длительным сохранением активности катализатора, чем в описанных в литературе примерах. Кроме того, они используются в сравнительно малых количествах, так, для синтеза энантиомера производного койевой кислоты третичные амины-скварамиды необходимы в количестве всего 1 мольн. %, что сравнимо с показателями для металлсодержащих катализаторов. Свойства полученных диссертантом катализаторов продемонстрированы в синтезе известных лекарственных препаратов и их предшественников, например, декспантенола, (*S*)-варфарина и других.

В экспериментальной части представлены методики синтеза гетерогенных органокатализаторов, данные, подтверждающие их строение, физико-химические характеристики и характеристики полученных с применением новых органокатализаторов соединений.

Научная новизна

Предложен новый способ увеличения срока службы наиболее эффективных органических катализаторов асимметрических реакций путем введения в их состав ионных групп: катионов имидазолия, пиридиния, хинолиния и гидрофильных (Cl^- , Br^- , OTf^- , BF_4^-) или гидрофобных (PF_6^- , NTf_2^-) анионов. Введение гидрофобных анионов в структуру катализатора позволило проводить многие асимметрические реакции в водной среде в условиях гетерогенного катализа.

Применение новых разработанных соискателем катализаторов обеспечивают протекание впечатляющего множества асимметрических реакций (альдольной, Михаэля, домино-реакций и других) с высокой энантиоселективностью и полным контролем диастереоселективности в случае образования нескольких хиральных центров.

Новая методология, разработанная Кучеренко А.С., позволяет, в частности, синтезировать устойчивые и высокоселективные (по значениям *de* и *ee* продуктов) 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.

Некоторые из новых синтетических катализаторов по числу эффективных циклов катализа и относительной концентрации при загрузке превосходят известные в литературе.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационной работы

В работе А.С. Кучеренко получен значительный объем как теоретических, так и весьма важных практических результатов. Теоретическое значение работы Кучеренко А.С. состоит в том, что им разработана общая методология иммобилизации хиральных органических катализаторов асимметрических превращений путем введения в их состав ионных групп (катионов имидазолия, пиридиния с фторсодержащими анионами). Найдено, что в присутствии гидрофобных амидов пролина, содержащих ионные группы, асимметрические альдольные реакции в системах кетон–альдегид, между двумя альдегидами или между двумя кетонами протекают в водной среде на границе раздела органической и водной фаз с большей скоростью и энантиоселективностью, чем в органических растворителях. Соискателем установлено, что амиды природных аминокислот (пролина, треонина, валина, серина), модифицированные ионными группами, являются многоцентровыми высокоэффективными органическими катализаторами асимметрических альдольных реакций.

Диссертантом разработаны методы синтеза хиральных производных 1,2-диаминов, модифицированных ионными группами. В их присутствии проведены высоко энантиоселективные реакции сопряженного присоединения С-нуклеофилов (4-гидроксикумаринов, различных альдегидов) к α,β -непредельным кетонам и имидам малеиновой кислоты. Регенерация катализатора происходит, по меньшей мере, в 10 реакционных циклах.

Кучеренко А.С. также предложены методы синтеза хиральных третичных аминов, содержащих ионные группы и фрагмент амида квадратной кислоты, активирующие реагенты и осуществляющие асимметрическую индукцию с помощью образования стереоселективных водородных связей с реагентами. Катализаторы изучены на примере асимметрического присоединения нуклеофилов к активированным олефинам и в домино процессах. Сохранение активности более 30 циклов открывает перспективу использования их в промышленных синтезах.

Высокая практическая значимость обусловлена тем, что автором осуществлены препаративно удобные и экологичные асимметрические синтезы целевых энантиомеров биологически активных веществ и субстанций лекарственных препаратов: (*S*)-варфарин, декспантенол, предшественники (*S*)-прегабалина, (*R*)-баклофена и (*R*)-фенибута, (*S*)-венлафаксина, производные противоракового препарата sAJM589, биоактивные хиральные лактоны, гидрокси- и аминокислоты и широчайший ряд других ценных для фармакологии энантиомеров хиральных соединений. Многие из использованных в этих процессах катализаторов легко отделяются от продуктов и могут вводиться в реакции многократно, что открывает перспективу их использования в промышленных процессах.

Обращает на себя внимание стремление диссертанта найти максимально большое количество реакций, энантиомерно чистые практически значимые продукты которых могут быть получены в присутствии новых созданных им катализаторов в условиях «зеленой» химии с отличной диастерео- и энантиоселективностью и уровнем регенерации катализатора.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы на химическом факультете Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте физиологически активных веществ РАН (Черноголовка), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Институте элементарноорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань) и других.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов анализа, таких, как ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия, включая двумерные корреляции, масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением, РСА, ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе, поляриметрия и других. Некоторые экспериментальные наблюдения подтверждены квантово-химическими расчетами (QTAIM-EML).

Согласованность с литературными данными и применение общепринятых методов тонкого органического синтеза, корректное отнесение относительной и абсолютной конфигурации, воспроизводимость результатов эксперимента на больших рядах соединений, полученных с применением новых хиральных органических катализаторов, подтверждают обоснованность выводов, научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Выводы соответствуют поставленным целям, их достоверность не вызывает сомнений.

Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

Диссертация А.С. Кучеренко выполнена на высоком экспериментальном и научном уровне. По материалам диссертации опубликовано 3 обзора и 28 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК. Результаты работы получили хорошую апробацию, они были представлены автором в виде устных докладов на 6 международных и российских конференциях.

Под руководством автора по теме данной работы защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (Тухватшин Р. Ш., 2019 г.), подготовлены и защищены пять магистерских работ.

Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, хорошо отредактирован, соответствует научной специальности, по которой представлена работа.

Замечания и вопросы

Имеются небольшие замечания по оформлению диссертации. Согласно ГОСТ Р 7.01.11-2011 не следует нумеровать такие разделы, как Введение, Заключение, Список литературы. Название раздела 2.4. в Оглавлении отличается от названия раздела 2.4. на стр. 65.

В тексте и схемах встречаются ошибки и опечатки, например:

стр. 12, схема 2: в продукте алкилирования лишняя CH_2 -группа,

стр. 16: ошибка в названии гидрофобного фрагмента сополимера **X** «поли-(*N*-трет-бутоксикарбонил-*O*-акрилоил-*транс*-4-гидрокси-(*S*)-пролин», а в схеме на рис. 4 стр. 17 изображено соединение **X** с остатком Pro без Woc -группы,

стр. 20: опечатка в номере соединения **VIV** (надо **XIV**),

47: ошибка нумерации **LVIX** (надо **LIX**),

стр. 95, схема 18: неудачно изображены соединения **41e,f**, **43** и **44** (жирная неклиновидная связь должна быть не жирной)

стр. 80: « ... взаимодействие образующегося бромэфира **1b** с соответствующим гетероциклом.» Однако, на схеме 1 нет соединения **1b**, бромэфир – это соединение **2a**

неправильная нумерация рисунков: рисунок 2 на стр. 92, видимо, это рисунок 3.

стр. 88, схема 13: «Аналогично с использованием дихинолилдиаминоэтана **XVa** ...»
Изображенное на схеме соединение **XVa** – это динафтил.

стр. 104: на схеме 26 продукт реакции это **58a**, а не **23a**.

стр. 121: неправильное обозначение фенилглицина (Phg), Phe – это фенилаланин

стр. 123-124: описание ЯМР спектров соединения **1a**: в ^1H ЯМР не приведена мультиплетность; в ^{13}C ЯМР –по-видимому, лишние сигналы (брутто-формула $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$), 29 сигналов углерода.

При прочтении диссертационной работы возникли вопросы:

1) На стр. 91 указано: «Абсолютная (1*R*,2*S*)-конфигурация известных альдолей **30,32** устанавливалась на основании сравнения их углов оптического вращения с литературными данными. Новым продуктам конфигурация приписывалась по аналогии». Насколько обоснован такой подход отнесения конфигурации?» Предпринимались ли

попытки отнесения конфигурации другими экспериментальными или расчетными методами?

2) Абсолютную конфигурацию ряда соединений **50** (стр. 101), **67** (стр. 107), **80a/80b** (стр. 118) определяли методом РСА, однако в экспериментальной части (Раздел 4.1. «Общая информация») отсутствуют сведения об использовании данного метода. Поскольку в указанных соединениях отсутствует «тяжелый» атом, как в соединении **35**, или элемент хиральности с известной стереоконфигурацией, следует привести подробности эксперимента.

3) В пункте 4 выводов к диссертационной работе указано, что «С помощью 2D ЯМР спектроскопии и квантово-химических расчетов (SMD, QTAIM, EML) выявлен механизм дезактивации (2*S*,3*R*)-треонинамидных катализаторов в ходе асимметрических альдольных реакций». Результаты квантово-химических исследований очень кратко изложены лишь на стр. 90. В тексте автореферата и диссертации мало информации о том, какая программа использована, что именно рассчитывали при решении данной задачи (энергии переходных и основных состояний?). Предпринимались ли попытки объяснить наблюдаемые стереохимические эффекты с использованием квантово-химических расчетов? Строение переходного состояния на схеме 27 получено на основании расчетов или на основании обобщения экспериментальных данных?

4) Несомненным достоинством диссертационной работы А.С. Кучеренко является ее практическая направленность: асимметрический синтез биологически активных веществ, фармацевтических субстанций или их предшественников. Вместе с тем к чистоте фармацевтических субстанций предъявляются весьма высокие требования. Так, согласно Государственной фармакопее РФ 15 издания в субстанции Декспантенола (ФС.2.1.0659) содержание «любой другой примеси» – не должно превышать 0,1% по данным ВЭЖХ, как и в субстанции рацемического Варфарина (Варфарин натрия клатрат, ФС.2.1.0390), энантиомерно чистый аналог которого может быть получен из соединения **55a**. С учетом того, что органокатализатор способен частично разрушаться в ходе реакции, предпринимались ли попытки оценить содержание примесей в продуктах реакции, обусловленных деструкцией катализатора?

5) В диссертации указано, что проводилась пост-модификация продуктов каталитических реакций известными лекарственными соединениями (концепция «twin drugs»). Например, в результате этерификации (*S*)-напроксеном получен эфир **82a**. Какие виды биологической активности были обнаружены (или предполагается обнаружить) у таких соединений?

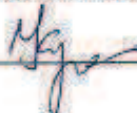
Указанные замечания и вопросы не ставят под сомнение полученные результаты и выводы диссертации, не снижают их значимости и общего весьма положительного впечатления от работы.

Заключение

Диссертация Кучеренко А.С. является научно-квалификационной работой, в которой автором на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения и получены практические результаты, совокупность которых можно квалифицировать как важное научное достижение в области органокатализа, значимое для развития органической химии в целом. Представленная работа по своему научному уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости и полученным результатам полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а её автор, Кучеренко Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:
заведующий лабораторией асимметрического синтеза
Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
профессор, доктор химических наук, Заслуженный деятель науки Российской Федерации

Краснов Виктор Павлович
11 ноября 2024 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук
620108, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20
Тел. +7 (343) 362-30-57; адрес сайта в сети Интернет: www.ios.uran.ru
e-mail: ca@ios.uran.ru

Подпись Краснова Виктора Павловича заверяю:
«11» ноября 2024 г.

Учёный секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.



Красникова О.В.

