

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Агламазовой Ольги Ильиничны
на тему: «Электрохимическое создание / раскрытие циклопропанового
фрагмента в составе хиральных шиффовых комплексов Ni(II): путь к
новым неприродным аминокислотам» по специальностям 1.4.3. –
«Органическая химия» и 1.4.8. – «Химия элементоорганических
соединений»

Актуальность работы. В области направленного синтеза физиологически активных соединений задачи «хирализации» занимают исключительное место. В настоящее время практически любой тотальный синтез биологически важных молекул не обходится без ключевых стадий, включающих получение отдельных стереомеров. Это важно для получения разнообразных лекарственных биоактивных препаратов, в том числе весьма распространенных, содержащих фрагмент аминокислот. Разработка новых подходов к получению уникальных небелковых аминокислот с целью их использования в асимметрическом синтезе, одна из важнейших задач современной органической химии. До последнего времени хиральные регенерируемые реагенты и получаемые из них темплаты, такие как никелевые комплексы шиффовых оснований аминокислот, широко использовались с этой целью путем проведения типичных ионных органических реакций. Однако, к началу исследований, проведенных в данной диссертационной работе, появились новые возможности, связанные с появлением с одной стороны эффективных инициаторов стереоселективных радикальных превращений хиральных никелевых комплексов, предложенными и реализованными в ИНЭОС РАН д.х.н. В. А. Ларионовым, а с другой – с направленной электрохимической

активацией ряда участков того же комплекса, осуществленной на химическом факультете МГУ в группе профессора Т. В. Магдесиевой, что позволило вдохнуть «свежий ветер» в эти исследования. Именно эти передовые направления в области стереоселективных реакций сейчас интенсивно исследуются. В данной работе на новом этапе исследований был использован электрохимический подход для изучения возможности стереоселективного получения и стереоселективного раскрытия циклопропанов и, в частности, производных хиральных циклопропанаминокислот, содержащих два хиральных центра. При этом автор применил идею электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов на примере использования хирального никелевого комплекса как электрофорной группы, дающей помимо асимметрической индукции и электрохимическую активацию циклопропанового кольца. Именно на пути получения и трансформации циклопропановых производных в составе хиральных комплексов никеля был продемонстрирован научный багаж диссертанта в области тонкого органического, элементоорганического синтеза и электрохимии, который позволил разработать целый ряд новых, в значительной мере оригинальных и перспективных веществ и процессов.

Структура работы и основные результаты. Диссертационная работа О. И. Агламазовой содержит все необходимые разделы, отражающие суть проведенных исследований. Работа изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 71 схем, 17 таблиц, 26 рисунков и традиционно состоит из введения, трех частей (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов. Список цитируемой литературы включает 146 наименований. Примечательно, что 25 ссылок относится к отечественным авторам, что говорит о существенном вкладе отечественной школы (представителей ИОХа, ИНЭОСа и химического факультета МГУ) в

становление данной важной области и о своевременности предпринятой диссертантом работы для продолжения этих пионерских работ на новом современном уровне.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, степень её разработанности, определена цель работы, аргументирована её научная новизна, практическая значимость и сформулированы основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Литературный обзор состоит из трех смысловых частей. В первой самой объемной части рассмотрены достижения энантиоселективного синтеза α , α -циклопропиламинокислот. Вторая часть литературного обзора посвящена стереоселективному электрохимическому циклопропанированию. Здесь особое внимание уделено применению ключевых для диссертанта реакций в синтезе хиральных циклопропанов. В заключительной части обзора проанализированы электрохимические подходы к раскрытию циклопропанового цикла. Из приведенных данных становится ясной текущая проблематика в области диссертационного исследования. Хорошее знание автором литературы в данной области позволило логично объединить материал по основным разделам, которые оптимально соответствуют разделам диссертации, и по той же причине литературный обзор получился последовательным и цельным. Обзор достаточно, возможно, даже излишне подробен, но недостаточно критичен, хотя, несомненно, его структура облегчает чтение и оценку основной главы диссертации, помогает понять формулирование целей исследований автора, степень новизны предлагаемых практических решений. В обзоре сбалансировано рассмотрены как классические работы более чем десятилетней давности, так и свежие оригинальные работы по изучаемому направлению. Имеется и короткое емкое заключение демонстрирующее оригинальность выбранного диссертантом подхода и перспективность данного исследования.

В главе обсуждение результатов рассмотрены собственные исследования диссертанта. **В первой части** проведен сравнительный анализ хиральных стереоиндукторов для синтеза аминокислот в составе ряда выбранных автором комплексов Ni(II). Для этого было проведено вольтамперометрическое тестирование возможности дальнейшей редокс-функционализации, электрохимическое депротонирование для определения реакционной способности анионов комплексов и квантово-химический анализ нековалентных взаимодействий в координационной сфере никеля(II). Основным результатом здесь стало полученное объяснение причин высокой стереоселективности реакций с участием комплексов в условиях термодинамического контроля реакции. Эти данные были подтверждены экспериментально с использованием бензилирования аминокислотного фрагмента по α -C-центру.

Во второй части рассмотрены исследования диссертанта по стереонаправленному α,α -циклопропанированию аминокислот в координационной сфере комплексов Ni(II). В работе применяли подходы с использованием электрофильных дегидроаланиновых и нуклеофильных депротонированных глициновых комплексов. В итоге были получены циклопропановые комплексы с заместителями сильно отличающимися друг от друга электронными свойствами. Автор детально рассмотрел причины различной стереоселективности процесса в каждом случае. При этом обнаружен и объяснен редкий пример эпимеризации пролинового стереоцентра в реакции Кори-Чайковского. Диссертантом проведено подробное исследование механизма реакций, включающее ряд модельных ЯМР-экспериментов и квантово-химические расчеты.

В третьей части рассматриваются примеры электрохимического раскрытия циклопропанового фрагмента в составе хирального комплекса Ni(II),

позволяющими перейти к получению новых труднодоступных веществ. Автор реализовал восстановительное раскрытие циклопропанового фрагмента с *operot* взаимодействием с S-нуклеофилами. Это позволило синтезировать диастереомерно-чистые цистеиновые производные в составе комплексов. На заключительном этапе диссертантом были выделены новые представители аминокислот, правда лишь с небольшими выходами.

Объединяющим началом для этих направлений является использование Агламазовой никелевых комплексов хиральных оснований Шиффа аминокислот, доступных в диастерео- и энантиомерночистом виде, что как показал автор, открывает новые возможности для получения хиральных физиологически активных соединений. Несомненным достоинством работы является богатый иллюстративный материал в виде многочисленных схем и рисунков, что существенно облегчает восприятие и анализ полученных диссертантом результатов.

В экспериментальной части описаны методики синтеза полупродуктов, проведения новых реакций, приведены необходимые спектральные, рентгеноструктурные и физико-химические характеристики полученных продуктов, подтверждающие их структуру и описание кинетических экспериментов. Данный раздел диссертации показывает большой объем работы, проведенной автором, его аккуратность и тщательность исполнения химического эксперимента. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Стоит отметить привлечение комплекса современных инструментальных методов анализа для установления строения полученных соединений и обоснования сделанных выводов. Приведены детальные данные ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, в том числе с привлечением корреляционных методик, масс-спектрометрии.

Выводы в полной мере отражают результаты, полученные в рамках выполнения диссертационной работы.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в: 1) методологии электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов, основанной на введении хиральных электрофорных групп, донорность/акцепторность которых можно менять путем электрохимического окисления/восстановления; 2) установлении критериев качественной и количественной оценки эффективности хиральных темплат; 3) реализации электрохимического варианта стереоселективного циклопропанирования по Кори-Чайковскому; 4) получении в виде отдельных диастереомеров ряда шиффовых комплексов циклопропанированных аминокислот и стереоизомеров ранее неизвестных аминокислот: β -малонилзамещенных *пара*-толилцистеинов и *пара*-трифторметилфениламиноаланина; 5) демонстрации синтетических возможностей электрохимического раскрытия циклопропанового кольца в составе Шиффовых комплексов с последующей реакцией с электрофилами/нуклеофилами.

Теоретическая и практическая значимость. На основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов сформулированы критерии, определяющие эффективность хиральных темплат. Показана перспективность сочетания электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов и принципа наведения хиральности в координационной сфере металла. Полученные фундаментальные данные позволили разработать ряд синтетических электрохимически активируемых методик, приводящих к новым производным аминокислот в составе хиральных комплексов. Широкое использование квантово-химических расчетов при анализе механизма реакций позволило выявить ключевые структурные факторы, определяющие стереохимический результат реакции. Эти выводы будут использованы в дальнейшем стереонаправленном синтезе циклопропанированных соединений с заданной конфигурацией α - и β -

стереоцентров. Расширение круга небелковых аминокислот, выделенных в виде отдельных стереоизомеров представляет практический интерес ввиду использования в получении небелковых физиологически-активных пептидов.

Химическая новизна диссертационной работы О. И. Агламазовой не вызывает сомнений. Обретя богатый опыт по синтезу, анализу и использованию сложных по строению полифункциональных соединений, она осуществила необходимый, но часто отсутствующий в современных работах шаг, связанный с проведением сравнительной оценки эффективности разработанного им подхода на соединениях с несколькими хиральными центрами, – проведением стереоселективного синтеза практически важных аминокислот, что является серьезным научным и практическим достижением. Достаточно сказать, что ряд комплексов, предшественников целевых аминокислот, буквально «нашпигованы» хиральными центрами (коих четыре), а они были получены в виде одного отдельного чистого энантиомера (из 16 теоретически возможных стереомеров).

Принципиальных недостатков в диссертационной работе Ольги Ильиничны нет. Кроме прекрасно проведенного органического синтеза и полного использования электрохимических подходов можно отметить перспективы дальнейшего развития данной диссертационной работы. Так, очевиден переход к синтезу других экзотических аминокислот, получение которых каталитическими методами пока недоступно, например, проведением циклопропанирования производными бромглицина.

Работа практически лишена серьезных методических и синтетических недостатков, оформлена должным образом. Тем не менее, по диссертации можно сделать некоторые замечания.

Замечания к названию диссертации, в котором упомянуты неприродные аминокислоты. Здесь, точнее, было бы указать небелковые аминокислоты, коих

имеется 21, поскольку природных аминокислот уже найдено около 1000, их число постоянно пополняется и обычно синтезируют именно последние.

Замечания по тексту. Для выяснения вопроса о механизме передачи стереохимической информации от пролинового фрагмента к аминокислотному центру был применен квантово-химический метод оценки нековалентных взаимодействий в соответствующих аланиновых комплексах с никелем. Однако другие характеристики (вольтамперометрическое тестирование, электрохимическое депротонирование и экспериментальная проверка) были получены на глициновых комплексах. Почему авторы не проводили квантово-химические расчеты на более близких по составу комплексах монодейтерированного глицина?

В экспериментах по синтезу комплексов малонилзамещенных ариламиноанилинов время реакции в ряде случаев достигает 17 дней. Насколько эффективно использование таких методов с практической точки зрения и как можно ускорить процесс?

Синтаксические замечания. Автор использует слово «темплата» (схема 16), «хиральной темплаты» (стр. 2, 18, 33...). Эта буквальная транслитерация английского «template» (шаблон) в русском языке нормативно устоялось в виде существительного мужского – «темплат», а не женского рода. Но лучше звучит простое русское слово «шаблон» или «матрица».

Стилистические замечания. Можно отметить и ряд неудачных выражений – «безметальные темплаты» (стр. 19, 20), «выброс протона» (стр. 29), «Н-абстрактор» (стр. 75), последнее слово скорее затрудняет, чем облегчает понимание. В тексте присутствуют разные способы написания слов аминок- группа и аминокгруппа (стр. 22), трех-членного (стр.11, 28, 32), металл-содержащих (стр. 35. Автору стоит придерживаться единой формы: слитное написание более распространено в русскоязычной литературе, отдельное в

иностранной. В тоже время количество грамматических ошибок, опечаток и несогласований в диссертации для столь большого объема невелико: «биинфатильный комплекс» (стр. 47), элетроноакцепторная группа (стр.67). Отмечаю различное написание илидов на стр. 53 и 54 (в таблице).

Замечания к экспериментальной части. К сожалению, не для всех полученных комплексов и аминокислот определено молярное оптическое вращение.

Замечания к выводам. Вывод № 1. Предложено электрохимическое расширение концепции донорно-акцепторных циклопропанов, которое позволяет проводить стереонаправленную многостадийную функционализацию аминокислот в составе хиральных редокс-активных комплексов. Слово «многостадийная» представляется излишним.

Вывод № 4. Показано, что электрохимический вариант реакции Кори-Чайковского приводит преимущественно к (*S;R,транс*)-изомеру α,α -циклопропанированных аминокислот в составе Шиффовых комплексов Ni(II) (если заместитель находится в исходном дегидроаланиновом комплексе) и к (*S;S,цис*)-изомеру (если заместитель находится в илиде), что делает доступными оба стереоизомера. Здесь не уточнено положение заместителя ни в исходном комплексе, ни в илиде.

Вывод № 6. Выражение «стереонаправленная реакция» лучше заменить на «стереоселективная», поскольку «стереонаправленная» приводит только к одному стереомеру, а «стереоселективная» к избытку одного над другим.

Пункты 6 и 7 можно было объединить.

Следует отметить, что, в выводах, как и в основном тексте, выражения «шиффовы комплексы», как и «шиффовы основания» принято начинать с маленькой буквы, а «основания Шиффа» с большой.

Совершенно очевидно, что эти замечания относятся к форме написания диссертационного труда, и его изложению, а не к существу полученных результатов. Сделанные замечания, которые можно рассматривать как пожелания оппонента критического характера, не могут повлиять на общую положительную оценку представленной к защите диссертационной работы. Она является законченным исследованием, а ее выводы не вызывают сомнений. На основании анализа работы и публикаций автора можно заключить, что цель работы, сформулированная в ее постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены. Представленные научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными.

Использованные в работе новые оригинальные подходы и методы исследования согласно высокорейтинговым публикациям стали благодаря диссертанту общепризнанными в химическом сообществе в получении ценных хиральных продуктов органического синтеза. Несмотря на ограниченность круга российских читателей диссертационной работы большое число серьезных публикаций Агламазовой приведет, как можно надеяться, к более широкому использованию данных электрохимических методов в органическом и элементоорганическом синтезе.

В итоге можно констатировать, что поставленная перед автором цель работы – разработать методы стереонаправленного α,α -циклопропанирования аминокислот в составе хиральных редокс-активных шиффовых комплексов Ni(II) и последующее электрохимическое раскрытие трехчленного цикла для реализации функционализации аминокислот, полностью выполнена. Результаты данного исследования оцениваются мною как достойный вклад в область органической и элементоорганической химии, а также подтверждение высокого мирового уровня работ химического факультета МГУ. В общем, рецензируемая диссертационная работа отличается идейной цельностью и

тщательно выполненным большим экспериментальным объемом работы. Основные положения диссертации обоснованы, научная новизна работы также установлена. Автореферат и научные публикации автора отражают основное содержание диссертации.

Результаты проведенного О. И. Агламазовой глубокой и выполненной на современном уровне исследования заслуживают отличной оценки. Они нашли широкое признание и получают дальнейшее применение и развитие многочисленной среде химиков органического профиля, занимающихся вопросами новых подходов к проведению стереоселективного синтеза. С диссертацией целесообразно ознакомить институты: ИОХ им. Н.Д.Зелинского, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, ИНЭОС РАН им. А.Н.Несмеянова, НИОХ СО РАН и другие.

На основании всего вышеизложенного можно утверждать, что по актуальности, новизне и важности полученных результатов и выводов, их достоверности и доказательности, диссертационная работа О. И. Агламазовой «Электрохимическое создание / раскрытие циклопропанового фрагмента в составе хиральных шиффовых комплексов Ni(II): путь к новым неприродным аминокислотам» отвечает всем требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует паспортам специальностей 1.4.3. – «Органическая химия» и 1.4.8. – «Химия элементоорганических соединений» (по химическим наукам), а именно пунктам 1 – Выделение и очистка новых соединений, 3 – Исследование механизмов и стереохимии химических реакций. 7 – Выявление закономерности «структура – свойство», 10 – Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений. Диссертация также соответствует критериям, определенным пп. 2.1–2.5

«Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утвержденном приказом ректора от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом от 20.12.2023, а также оформлена согласно требованиям «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Таким образом, соискатель Агламазова Ольга Ильинична заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. – «Органическая химия» и 1.4.8. – «Химия элементоорганических соединений».

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
главный научный сотрудник, заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН),

Кочетков Константин Александрович

26 марта 2024

Контактные данные:

тел.: 7(903)1950726, e-mail: const@ineos.ac.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
02.00.03 – Органическая Химия

Адрес места работы:

119991, ГСП-1, Москва, В-334, Ул. Вавилова, 28

ИНЭОС имени А. Н. Несмеянова РАН
Тел.: 8-499-135-5033; e-mail: const@ineos.ac.ru

Подпись сотрудника ИНЭОС РАН
доктора химических наук К.А. Кочеткова удостоверяю:
Начальник отдела кадров

В. Ю. Рыжов

/М.П /

28 марта 2024г.