

ОТЗЫВ

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

Диссертация Агламазовой Ольги Ильиничны посвящена разработке новых методов электрохимического, стереонаправленного синтеза и модификации аминокислот в координационной сфере хиральных комплексов никеля. Основное внимание уделяется α,α -циклопропанированию аминокислот и последующему раскрытию трехчленного цикла. Учитывая уникальные возможности электрохимических методов активации реагентов, такой подход представляется весьма эффективным как для создания трехчленного цикла, так и по возможностям его раскрытия. Следует особо подчеркнуть, что циклопропанирование с последующим электрофильным/нуклеофильным раскрытием цикла открывает путь к комплексной (часто *one-pot*) модификации аминокислотного фрагмента с существенным усложнением углеродного скелета. Если при этом реализуется и стереоконтроль, то такой подход позволяет проводить стереонаправленный синтез новых соединений с несколькими вновь образующимися стереоцентрами. Актуальность и научная значимость поставленной задачи определялась, в значительной степени еще и тем, что циклопропанированные аминокислоты входят в состав многих лекарственных средств и потребность в эффективных синтетических подходах к этому классу соединений весьма велика. Необходимо также отметить, что реализованные в этой работе синтетические методы синтеза аминокислот отвечают требованиям "зеленой химии". Все это говорит об **актуальности** предпринятой в диссертационном

исследовании Агламазовой О.И. разработке новых путей к неприродным аминокислотам.

Переходя к оценке **новизны** полученных результатов, необходимо особо отметить четкий системный подход, который был осуществлен автором для достижения поставленной цели. В работе были разработаны фундаментальные критерии, определяющие выбор стереоиндукторов, проведен сравнительный анализ методов химического и электрохимического циклопропанирования, осуществлены синтезы **новых** циклопропанированных аминокислот, электрохимическое раскрытие трехчленного цикла с последующей функционализацией электрофильными и нуклеофильными реагентами и изучен потенциал предложенной методологии для создания оптически активных хиральных соединений.

В начале исследования проводится фундаментальное изучение свойств стереоиндукторов, с целью выбора наиболее эффективной темплаты для последующего стереонаправленного синтеза. Следует подчеркнуть, что значение этого раздела выходит далеко за рамки данной работы, поскольку хиральные шиффовы комплексы Ni(II) широко используются в стереоселективном синтезе различных классов соединений. Впервые проведенное в работе комплексное сравнительное исследование свойств стереоиндукторов (включающее квантово-химический анализ нековалентных взаимодействий в координационной сфере никеля, электрохимическую оценку нуклеофильности депротонированных глициновых производных, количественную оценку термодинамической стабильности различных диастереомеров) будет полезно и другим исследователям, работающими в этой области, для решения их конкретных задач.

Ключевое значение в этом диссертационном исследовании, что и определяет его успех, играет разработка эффективных методов электрохимического синтеза неприродных аминокислот и убедительная интерпретация стереохимических результатов реакций.

В работе было реализовано три подхода к созданию трехчленного цикла с использованием нуклеофильных депротонированных глициновых (**GlyNi**) и электрофильных дегидроанилиновых (**ΔAlaNi**) комплексов.

Оказалось, что при проведении известной реакции циклопропанирования глицинового комплекса (**GlyNi**)-H эфиром α-бромакриловой кислоты замена растворителя этилового спирта на метанол приводит к удивительному результату: реакция протекает более стереоселективно, с преимущественным образованием одного стереоизомера. Что связано, по мнению автора, с решающей ролью метанола в переносе протона от α-атома к будущему β-стереоцентру. Более того стереоселективность можно повысить, используя в качестве индуктора хлорированный глициновый комплекс (**GlyNi**)-Cl.

Впервые в этой работе была показана возможность использования реакции Кори-Чайковского в электрохимическом варианте для циклопропанирования дегидроаланиновых комплексов (**ΔAlaNi**)-H, Cl. Автором, в первую очередь, была изучена возможность генерации илидов *in situ* электрохимическим депротонированием солей ($\text{Me}_3\text{S}^+=\text{O} \Gamma^-$, $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COOEt Br}^-$, $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{Ph Cl}^-$) и убедительно показано, что введение заместителей в илид или в исходный дегидроаланиновый комплекс позволяет получать различные стереоизомеры целевых циклопропанированных аминокислот. Это очень интересный и практически важный результат. Особенно привлекательным оказалось использование сульфониевой соли $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COOEt Br}^-$, что позволяет получать с высоким выходом α-циклопропанированные кислоты со сложноэфирной группой в цикле. Эта реакция оказалась интересной ещё и тем, что автор столкнулся с новым неожиданным результатом. В ходе реакции происходит обращение конфигурации пролинового стереоцентра комплекса (**ΔAlaNi**)-H, но этого не происходит в его хлорированном аналоге (**ΔAlaNi**)-Cl. По-видимому, в первом случае происходит обмен пролинового атома азота в координационной сфере Ni на выделяющийся в реакции диметилсульфид,

что приводит к эпимеризации, а более сильный π -стэкинг в хлорированном комплексе препятствует этому процессу. Удачным оказался также результат, полученный при циклопропанировании (Δ AlaNi)-Нброммалоновым эфиром: с 82% выходом был получен чистый (*S*)-диастереомер.

Важный этап работы был связан с изучением синтетического потенциала электрохимического раскрытия циклопропанового цикла, который до настоящего времени был мало изучен. Автором предложен новый подход к электрохимическому раскрытию производных циклопропана, который предполагает наличие в циклопропане двух заместителей: электрофорного (редокс-активного) и инофорного (редокс-инертного). Было показано, что катодная активация электрофорного заместителя приводит к раскрытию цикла при наличии вицинальных акцепторных (сложноэфирных) групп и позволяет получать замещенные α,β -дегидро- α -аминокислоты в составе Шиффовых комплексов Ni(II). Следует также отметить, что понимание механизма раскрытия цикла, позволило подобрать чисто химический восстановитель *t*-BuOK/ДМФА, который позволяет получать эти аминокислоты с выходом 90%.

Возможность эффективного раскрытия циклопропанового кольца на заключительном этапе исследования была использована для разработки синтетического метода, объединяющего в одном *one-pot* процессе стадии катодного раскрытия трехчленного цикла, протонирование образующегося аниона и присоединение *S*- или *N*-нуклеофилов к образующимся акцепторам Михаэля. В результате с препаративными выходами удалось получить серию производных цистеина и *N*-арил-содержащих неприродных аминокислот.

Говоря о новизне и достоверности полученных в работе экспериментальных данных, следует подчеркнуть, что и индивидуальность, и строение полученных соединений однозначно доказаны на основании масс-спектров, а также двумерных и одномерных ЯМР-спектров на ядрах ^1H , ^{13}C и РСА. Подчеркну – обсуждение спектральных

данных дано на высоком уровне, сопровождается необходимыми для облегчения восприятия иллюстрациями, а сделанные на основании этого обсуждения выводы о структуре исследованных соединений не вызывают сомнений.

Краткий перечень основных полученных результатов, безусловно, говорит об успешном решении основных задач поставленных в диссертационной работе Агламазовой О. И. Сделана большая, хорошая и нужная работа с большим теоретическим и практическим потенциалом и у меня имеется лишь несколько **замечаний и пожеланий** которые, впрочем, не снижают её высокой научной значимости и не влияют на достоверность результатов.

Наименее проработанная часть представленного исследования касается выделения новых неприродных аминокислот. Это очень непростая задача, для каждой кислоты необходимо отдельная отработка и оптимизация методики. Пока выходы кислот невысоки и малопрепаративны, но нет сомнения, что в ближайшее время этот вопрос будет решен. В работе также имеется незначительное количество опечаток и неудачных выражений. Но в целом работа оформлена достаточно аккуратно.

Говоря о диссертации в целом, она построена по традиционной, классической схеме. Главы «Литературный обзор», «Обсуждение результатов» и «Экспериментальная часть» весьма пропорциональны по объему, диссертация очень хорошо и аккуратно оформлена, сделанные выводы диссертации в целом четко сформулированы, их новизна и достоверность не вызывают сомнений, а **новые методы электрохимического создания / раскрытия циклопропанового фрагмента в составе хиральных шиффовых комплексов Ni(II) как путь к новым неприродным аминокислотам** найдут применение в органической химии и химии элементоорганических соединений. С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им.

А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова (г. Новосибирск).

В целом, с учетом всего вышесказанного, по актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к Диссертация отвечает 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», а именно *пунктам 1 – Выделение и очистка новых соединений, 2– Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования, 7 – Выявление закономерности «структура – свойство», 10– Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений, и 1.4.8. – «Химия элементоорганических соединений» (по химическим наукам), а именно пунктам 1 – Синтез, выделение и очистка новых соединений, 2– Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений, 3– Исследование механизмов и стереохимии химических реакций, 6– Выявление закономерностей типа «структура – свойство». 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, профессор

главный научный сотрудник, кафедра химии нефти и органического катализа Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ковалев Владимир Васильевич

22 марта 2024

Контактные данные:

тел.: +74959391302, e-mail: .

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 Органическая химия

Адрес места работы: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет

Тел.: +74959391302; e-mail: ~ ru