

**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»**

Диссертационная работа О. И. Агламазовой посвящена разработке методов стереонаправленного  $\alpha,\alpha$ -циклопропанирования аминокислот в составе хиральных редокс-активных комплексов никеля с основаниями Шиффа, а также электрохимического раскрытия трехчленного цикла с целью осуществления многостадийной *one-pot* функционализации аминокислот. Разработанные подходы к формированию и раскрытию циклопропановых фрагментов по своему содержанию являются электрохимической версией концепции донорно-акцепторных циклопропанов.

*Актуальность темы* представленной диссертации определяется широким практическим применением методов органического синтеза, основанных на концепции донорно-акцепторных циклопропанов. Используемое диссертанткой электрохимическое раскрытие циклопропанов, имеющих редокс-активные (электрофорные) заместители с варьируемыми донорностью и/или акцепторностью, оказывается прекрасной альтернативой «традиционному» химическому раскрытию циклопропанов. В связи с использованием электрохимического подхода к подобным трансформациям, спектр последующих превращений, образующихся в электрохимическом процессе, интермедиатов будет иным, что позволит существенно расширить арсенал доступных синтетических методов. Такие методы могут быть эффективны как в раскрытии циклопропанового кольца, так и при его создании, помимо этого они вполне совместимы с требованиями «зеленой

химии». Последнее особенно актуально при синтезе лекарственных препаратов, где не менее важен вопрос стереоселективности разрабатываемых превращений. Введение аминокислоты в координационную сферу иона металла в виде хирального основания Шиффа с включением  $\alpha$ -углерода аминокислоты в циклопропан открывает широкие синтетические возможности для функционализации аминокислот, открывая новые подходы к созданию энантиомерно чистых хиральных соединений.

Не вызывает сомнений и **научная новизна** диссертационной работы О. И. Агламазовой. В диссертации предложена методология электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов, основанная на введении хиральных электрофорных групп, впервые реализован электрохимический вариант стереоселективного циклопропанирования реакцией Кори-Чайковского, продемонстрированы синтетические возможности электрохимического раскрытия циклопропанового кольца в составе комплексов с основаниями Шиффа, получены ранее неизвестные  $\beta$ -малонилзамещенные пара-толилцистеин и пара-трифторметилфениламиноаланин.

Важным достоинством представленной диссертационной работы является ее **практическая значимость**, которая обуславливается развитой в работе методологией сочетания электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов и принципа наведения хиральности в координационной сфере металла. Подобный подход, включающий введение аминокислоты в комплекс d-металла с основанием Шиффа, оптимизирующий баланс между ковалентным связыванием субстрата и нековалентными взаимодействиями в координационной сфере металла, определяющими эффективность стереоиндукции, безусловно будет востребован химиками синтетиками. Сформулированные, на основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов, критерии эффективности хиральных

темплат легли в основу целого ряда разработанных синтетических протоколов, позволяющих получать новые производные аминокислот.

Использованные при анализе механизма реакций квантово-химические расчеты, выявившие ключевые структурные факторы, определяющие стереохимический результат реакции, будут полезны для разработки методов стереонаправленного синтеза циклопропанированных соединений с заданной конфигурацией  $\alpha$ - и  $\beta$ -стереоцентров.

Реализованное в работе расширение круга неприродных аминокислот представляет большой практический интерес, поскольку этот класс соединений используется в фармацевтической и пищевой промышленности.

К числу наиболее существенных научных результатов работы можно отнести следующие:

В работе расширена концепция донорно-акцепторных циклопропанов, показано, что наличие в циклопропане акцепторных групп позволяет легко осуществлять катодную активацию электрофорного заместителя, что приводит к раскрытию трехчленного цикла. Выявлены факторы, определяющие стереохимический результат реакции циклопропанирования и последующего раскрытия образовавшегося цикла в координационной сфере комплекса никеля (II). Показано, что электрохимический вариант реакции Кори-Чайковского приводит преимущественно к (*S;R,trans*)-изомеру или (*S;S,cis*)-изомеру  $\alpha,\alpha$ -циклопропанированных аминокислот в комплексах Ni(II), в зависимости от наличия заместителя в исходном дегидроаланиновом комплексе или в илиде. Предложен способ получения ряда N-арил-замещенных неприродных аминокислот.

Диссертационная работа О. И. Агламазовой построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (146 источников). Работа изложена на 150 страницах.

В литературном обзоре автор обсуждает связанные с темой исследования проблемы стереоселективного образования и электрохимического раскрытия циклопропанового фрагмента, включая традиционные методы с использованием хиральных реагентов или темплаты, либо включающие разделение рацемата, а также методы стереоселективного электрохимического циклопропанирования, методы, предполагающие электрохимическое раскрытие циклопропанового цикла.

В целом следует отметить, что О. И. Агламазовой проведено комплексное и разноплановое фундаментальное исследование, позволяющее по-новому взглянуть на процесс электрохимического раскрытия циклопропанов. В отличие от известных, хотя и немногочисленных работ, основывавшихся на концепции «радикальных часов», электрохимический аналог концепции донорно-акцепторных циклопропанов предполагает наличие в циклопропане двух заместителей: редокс-активного, и, находящегося в вицинальном положении к нему, редокс-инертного донора или акцептора. В работе использованы редокс-активные комплексы никеля с основаниями Шиффа, которые оказались весьма удачными объектами для реализации предложенной концепции электрохимических аналогов донорно-акцепторных циклопропанов.

Как очевидную заслугу автора, отмечу, что практически все стереоизомеры выделены в индивидуальном виде, что свидетельствует о высоком экспериментальном уровне проделанной работы, а также то, что конфигурация всех стереоцентров надежно определена с помощью двумерных и одномерных ЯМР-спектров на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , а в ряде случаев подтверждена рентгеноструктурным анализом, что гарантирует **достоверность** полученных автором результатов.

Также в качестве несомненного достоинства представленной диссертации мне хотелось бы отметить широкое использование квантово-химических расчетов, что, безусловно, помогло разобраться в механизме

протекающих процессов и сформулировать способы увеличения стереоселективности реакций.

Представленная работа не вызывает замечаний принципиального характера, однако, имеется ряд замечаний, связанных, главным образом с представлением результатов.

1. Подробное обсуждение модельной реакции бензилирования аминокислотного фрагмента (стр. 44-45 диссертации), мне кажется несколько избыточным, так как вывод из этого обсуждения –  $S_N2$  механизм данной реакции представляется достаточно очевидным *a priori*.

2. Следует отметить весьма неудачную систему нумерации обсуждаемых соединений, использующую одновременно римские и арабские цифры, дополняемые буквенными индексами русского, латинского и греческого алфавита (иногда всеми вместе), а в ряде случаев заменяемые аббревиатурами соединений, не имеющими номера. В некоторых схемах нумерация соединений отсутствует полностью или частично (например схемы 60, 61, 64). Сквозная нумерация, хотя бы в пределах раздела, существенно упростила бы чтение работы.

3. Отсутствует подробная информация о структурах соединений (*R,цис*)-(1)<sub>H</sub>, (*S,цис*)-(1)<sub>Cl</sub>, (*S,транс*)-(4)<sub>H</sub>, (*R,S*)-13, строение которых было установлено методом рентгеноструктурного анализа, приведены лишь рисунки молекулярных структур без какой-бы то ни было структурной информации.

4. В таблице 6, и тексте работы идет речь о молярном оптическом вращении, однако, использованные обозначения ( $[\alpha]_D^{20}$ ) и данные по измерениям оптической активности, приведенные в экспериментальной части диссертации, заставляют предполагать, что приведены данные удельного, а не молярного оптического вращения.

Следует отметить также некоторые неудачные выражения:

- автор по всему тексту диссертации, характеризуя потенциалы окисления и восстановления, вместо принятых терминов более положительный, более отрицательный использует выражения «аноднее» и «катоднее», это профессиональный сленг, недопустимый в научном тексте, слово «аноднее» присутствует даже в автореферате (стр.7), хотя и только один раз.

- «...примерно эквимольной реакционной смеси...» стр. 76.

- на стр 50 схема 56 ошибочно названа схемой 55.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. 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» и 1.4.8. – «Химия элементоорганических соединений» (по химическим наукам), а именно пунктам 1 – *Выделение и очистка новых соединений*, 7 – *Выявление закономерности «структура – свойство»*, и т.п.(выбрать из паспортов), 10 - *Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений (1.4.3)*; пунктам 1 – *Выделение и очистка новых соединений*, 3 - *Исследование механизмов и стереохимии химических реакций*, 6 – *Выявление закономерности «структура – свойство»*, (1.4.8.). 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:

кандидат химических наук, доцент,

Старший научный сотрудник

ФГБУН «Института органической химии им. Н.Д.Зелинского

Российской академии наук»,

Ройтерштейн Дмитрий Михайлович

---

26 марта 2024 г.

Контактные данные:

тел.: 7(499)1355343, e-mail: [roiter@ioc.ac.ru](mailto:roiter@ioc.ac.ru)

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

02.00.08 – «Химия элементоорганических соединений»

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 47,

ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского

Российской академии наук»,

Тел.: +7 499 135 5343; e-mail: [roiter@ioc.ac.ru](mailto:roiter@ioc.ac.ru)

Подпись Д.М. Ройтерштейна заверяю

Ученый секретарь

ИОХ РАН, к.х.н.

/И. К. Коршевец /

27 марта 2024 г.