

## ОТЗЫВ

### на автореферат диссертации Агламазовой Ольги Ильиничны «Электрохимическое создание / раскрытие циклопропанового фрагмента в составе хиральных шиффовых комплексов Ni(II): путь к новым неприродным аминокислотам»

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальностям 1.4.3 – Органическая химия, 1.4.8. – Химия  
элементоорганических соединений

Квалификационная работа Агламазовой О. И. посвящена разработке методов стереонаправленного  $\alpha,\alpha$ -циклопропанирования аминокислот в составе хиральных редокс-активных Шиффовых комплексов Ni(II) и последующего электрохимического раскрытия трехчленного цикла для реализации многостадийной one-pot функционализации аминокислот. Это яркое и оригинальное направление современной химии органических и элементоорганических соединений, развиваемое в России в МГУ имени М.В. Ломоносова, и новая диссертационная работа вносит заметный вклад в эту область исследований.

**Актуальность и практическая значимость** диссертационной работы обусловлена в первую очередь важностью конструирования и эффективного раскрытия циклопропанового кольца и поиском селективных и атом-экономных методов этих процессов, направленных в конечном счете на синтез лекарственных и биоактивных препаратов. Несмотря на определенные успехи мировой науки в этом направлении в последние годы, электрохимическое раскрытие циклопропанового кольца с высокими выходами продуктов удается реализовать редко, а идея электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов ранее не была таким образом ни сформулирована, ни экспериментально проверена, остается масса неиспользованных возможностей, которые очень талантливо использовались Агламазовой О. И. для решения поставленных задач.

**Научная новизна исследования** заключается в том, что в диссертационной работе предложена методология электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов, основанная на введении хиральных электрофорных групп, донорность/акцепторность которых можно менять или усиливать путем электрохимического окисления/восстановления; предложены фундаментальные критерии качественной и количественной оценки эффективности хиральных темплатов; впервые реализован электрохимический вариант стереоселективного циклопропанирования по Кори-Чайковскому; получены в виде индивидуальных диастереомеров 14 Шиффовых комплексов циклопропанированных аминокислот, причем большинство из них впервые; показаны синтетические возможности электрохимического раскрытия циклопропанового кольца в составе Шиффовых комплексов с последующей реакцией с электрофилами/нуклеофилами; выделены в виде индивидуальных стереоизомеров ранее неописанные  $\beta$ -малонилзамещенные пара-толилцистеин и пара-трифторметилфениламиноаланин..

**Практическая значимость** работы определяется разработкой новых синтетических электрохимически активируемых протоколов, приводящих к ранее неописанным и известным производным неприродных аминокислот в составе Шиффовых комплексов, которые также будут полезны при разработке других синтетических протоколов более широких классов соединений, основанных на предложенной методологии. Важно подчеркнуть перспективность сочетания электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов и принципа наведения хиральности в координационной сфере металла. Автор сформулировал комплексные критерии, определяющие эффективность хиральных темплатов на основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов.

В работе впервые предложена и подтверждена концепция электрохимического раскрытия циклопропанового фрагмента, которую можно рассматривать как расширение и дополнение известной концепции донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов.

Особо следует отметить, что Агламазовой О. И. синтезированы продукты с вицинальным расположением введенных групп, а не продукты 1,3-дифункционализации, характерные для ДА-циклопропанов. Обратимость нуклеофильного раскрытия ДА-циклопропанов часто осложняет синтетическое использование метода. Электрохимическое раскрытие всегда протекает необратимо, что делает возможным присоединение слабоосновных нуклеофилов.

Важным результатом является выявление факторов, определяющих стереохимический результат реакции циклопропанирования и последующего раскрытия цикла для термодинамически контролируемых процессов с помощью квантово-химического анализа и визуализации нековалентных взаимодействий в координационной сфере Ni(II), предложение механизма целевых превращений.

Впервые показано, что электрохимический вариант реакции Кори-Чайковского приводит преимущественно к (S;R,транс)-изомеру  $\alpha,\alpha$ -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.

Одним из важнейших результатов является электрохимическое расширение концепции донорно-акцепторных циклопропанов, которое позволяет проводить стереонаправленную многостадийную функционализацию аминокислот в составе хиральных редокс-активных комплексов. Диссертантом показано, что катодная активация электрофорного заместителя в циклопропановом кольце приводит к раскрытию цикла при наличии в циклопропане акцепторных групп.

Полученные результаты вносят существенный вклад в методологию органической химии и химии элементоорганических соединений.

Автор проявил высокую квалификацию и мастерство при исследованиях катодного электрохимического раскрытия трехчленного цикла в  $\alpha,\alpha$ -

циклопропанированных аминокислотах с использованием магниевого или цинкового анода, которое, как оказалось, приводит к селективному получению замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидро- $\alpha$ -аминокислот в составе Шиффовых комплексов Ni(II). Особый интерес представляет восстановительное раскрытие циклопропанового фрагмента и последующая стереонаправленная реакция с S- и N-нуклеофилами приводит к производным цистеина и N-арил-содержащим неприродным аминокислотам в составе Шиффовых комплексов Ni(II); причем *de* достигает 87%. Особенно следует отметить умелое сочетание различных физико-химических методов исследования исходных и синтезированных соединений, позволяющих интерпретировать результаты на высоком уровне.

Настоящая диссертационная работа является примером тонкого направленного синтеза, а именно контролируемого и управляемого получения новых соединений и развития новой методологии синтеза, новых синтетических протоколов, имеющих существенные преимущества перед известными.

Повторюсь, что достоинством работы, подтверждающим высокий уровень исследований и достоверность сделанных выводов, является использование широкого ряда современных физико-химических методов.

Подходы автора, безусловно, являются очень перспективными, и в будущем было бы интересно распространить их и на другие практически значимые соединения и протоколы селективного направленного синтеза востребованных биологически активных соединений. Методика эксперимента, условия и технология получения экспериментальных данных дают представление о важной и трудоемкой работе и заслуживают высокой оценки.

В целом диссертация производит хорошее впечатление серьезного исследования, выполненного на высоком экспериментальном уровне. В ней действительно получены новые результаты, имеющие фундаментальное значение. Следует отметить высокий уровень публикаций автора в журналах с высоким импакт-фактором. Незначительное замечание связано только с отсутствием упоминания электрохимических процессов раскрытия циклопропановых циклов в ходе реакций с участием партнера, например, CO<sub>2</sub>. В последнее время эти реакции активно развиваются, например, электросинтез из замещенных циклопропанов и циклобутанов, в том числе дефторирующее карбоксилирование гем-дифторциклопропанов. В целом, автореферат оформлен аккуратно, информативно, может служить примером для других.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.3. – «Органическая химия» и 1.4.8. – «Химия элементоорганических соединений» (по химическим наукам), а также 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.

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».

Будникова Юлия Германовна

19.03.2024

Доктор химических наук,  
Главный научный сотрудник,  
Заведующая лабораторией  
электрохимического синтеза  
Место работы: Институт органической и физической  
химии имени А.Е.Арбузова– обособленное  
структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН  
Контактные данные:

**Почтовый адрес:**

Институт органической и физической химии имени А.Е.Арбузова– обособленное  
структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Российская Федерация, 420088,  
Казань, ул. А.Е.Арбузова, 8.

**Тел. раб.** 8(843)273-93-65(приемная Института)

8(843)279-53-35 (лаборатория ЭХС)

**Факс:** (8432)752253

**Электронная почта:** [yulia@iopc.ru](mailto:yulia@iopc.ru)