

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Левицкого Олега Александровича «Стереонаправленная электрохимически активируемая функционализация аминокислот в координационной сфере хиральных комплексов Ni(II)», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Методы стереоселективной функционализации биологически активных соединений, в том числе и аминокислот, очень востребованы в настоящее время. Рецензируемое диссертационное исследование нацелено на разработку новых подходов к стереоселективному электрохимическому синтезу энантиомерно чистых функционализированных производных аминокислот в составе координационной сферы хиральных Шиффовых комплексов Ni(II). Его актуальность обусловлена, с одной стороны, высокой востребованностью энантиомерно чистых биологически активных соединений для медицинских, фармацевтических, материаловедческих и многих других приложений. С другой стороны, намеченный для разработки комплексный подход, сочетающий широкие возможности электрохимической активации реагента и все преимущества эффективного стереоконтроля гомогенных химических реакций в растворе, должен обладать достаточной общностью и иметь несомненные перспективы для селективной электрохимической модификации других классов органических соединений в лигандной сфере иона металла.

В качестве объектов исследования были выбраны три комплекса никеля(II), содержащие аминокислоты, включенные в виде основания Шиффа в хиральную координационную сферу металла, а также хиральный фрагмент (S)-бензилпропиламинобензофенона. Это комплекс GlyNi, содержащий остаток глицина, комплекс (S)-AlaNi (остаток S-аланина) и комплекс Δ-AlaNi (остаток дегидроаланина). Комплексы оказались редокс-активными в анодной и катодной областях, что дает возможность их селективной функционализации, индуцированной переносом электрона. . Использование электросинтетических процессов имеют ряд очевидных преимуществ перед обычными химическими реакциями (управление процессом путем изменения потенциала электрода, возможность селективной активации различных участков молекул, точный контроль концентрации активных частиц, экологичность и т.д.)

В работе исследован ряд электрохимически активируемых стереоселективных превращений GlyNi, (S)-AlaNi и Δ-AlaNi: окислительная и восстановительная димеризация исходных комплексов, электросинтез нуклеофильного эквивалента глицина и его последующие *one-pot* реакции с электрофилами как метод функционализации аминокислот в координационной сфере Ni(II), электрохимическое α-гидроксиалкилирование глицина (с

использованием спиртов в качестве исходных реагентов) и другие превращения. Наибольшее внимание уделено глициновому комплексу.

Окислительная дегидродимеризация **GlyNi** и **(S)-AlaNi** приводит к единственному продукту в каждом случае, хиральному биядерному комплексу Ni(II), образуемому в результате димеризации катион-радикалов по атому углерода бензофенонового фрагмента в *n*-положении к амидной группе. Этому следовало ожидать, поскольку ВЗМО комплексов представляет собой антисвязывающую комбинацию *dxz*-орбиталей Ni с *p*-орбиталями атомов N и O, с наиболее существенным вкладом орбиталей ароматической π -системы бензофенонового фрагмента лиганда, а основной вклад в ОЗМО катион-радикалов вносит тот же бензофеноновый фрагмент и максимальный орбитальный коэффициент соответствует *p*-орбитали атома углерода, который находится в *n*-положении к амидной группе.

Восстановительно индуцируемая димеризация **Δ -AlaNi** протекает по другому механизму: образующиеся при восстановлении анион-радикалы присоединяются по электрофильной двойной связи нейтрального **Δ -AlaNi** и последующее протонирование приводит к соответствующему биядерному комплексу; только первая стадия протекает стереоселективно относительно одного из стереоцентров (α -S); завершающее протонирование дает смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров.

Электрохимическое депротонирование **GlyNi** под действием продуктов восстановления азобензола как электрохимически генерированного основания, что привело к аниону **GlyNi_n**. Окислительная димеризация этого карбаниона привела в соотношении 1:1 к новым диастереомерным Ni(II) комплексам диаминоянтарной кислоты с (*S,S*)- и (*S,R*)-конфигурациями двух α -атомов углерода остатка диаминодикарбоновой кислоты. Карбанион **GlyNi_n** взаимодействует с акцепторами Михаэля с образованием анионных аддуктов, причем стереорезультат реакций с 1,2-дизамещёнными акцепторами Михаэля (халкон, нитростирол) отличается от стереоконтроля процессов с участием 1,1-дизамещённых акцепторов (акрилонитрил, **Δ -AlaNi**). В первом случае оба асимметрических атома углерода появляются уже на первой, обратимой стадии присоединения нуклеофила и соотношение стереоизомеров определяется только относительной термодинамической стабильностью диастереомерных анионных аддуктов. В случае же акцепторов Михаэля на основе 1,1-дизамещённых олефинов на первой равновесной стадии присоединения происходит образование только одного нового стереоцентра, а конфигурация второго задаётся на быстрой стадии протонирования анионного аддукта.

Анионный аддукт, полученный при взаимодействии **GlyNi_n** с активированным алкеном (нитростирол), может быть введен в реакции со вторым электрофилом (диметилсульфат, бензилхлорид) в режиме *one-pot* превращений. Данная методология была распространена и на взаимодействие **GlyNi_n** с C₆₀. Было найдено, что начальный анионный

аддукт взаимодействует с бензилхлоридом с образованием впервые выделенных диастереомерных 1,4-бис-аддуктов [60]фуллерена, у которых π -система является элементом хиральности. Этот результат примечателен и тем, что фуллерен-содержащие аминокислоты в настоящее время востребованы для транспорта лекарственных средств, для создания фуллеропептидомиметиков и антиоксидантов.

Было установлено, что генерированный электрохимически GlyNi -н взаимодействует с алкилтиоцианатами по атому серы, приводя к введению RS-фрагмента в α -положение аминокислоты в составе комплекса.

Наконец, отметим электрохимическое α -гидроксиалкилирование глицина, осуществленное гальваностатическим электролизом раствора GlyNi в метаноле в присутствии гидроксида калия в качестве фонового электролита и приводящее к присоединению гидроксиметильной группы к α -положению остатка глицина. Замена метанола на другие первичные спирты (этанол, *n*-пропанол, 3-метилбутанол) показала общность предложенного подхода, но высокий выход 95-97% сохраняется только для первых членов ряда. Реакция протекает как взаимодействие карбаниона GlyNi -н, полученного при депротонировании GlyNi под действием калиевой щелочи, с генерируемым *in situ* альдегидом. Тем самым разработан удобный электрохимический метод *one-pot* превращения глицина в энантиомерно чистые Ni-прекурсоры β -гидрокси- α -аминокислот (серина, треонина, метилтреонина, изобутилсерина). Такой подход является альтернативой классической реакции конденсации и позволяет использовать спирты вместо соответствующих альдегидов.

Указанные реакции позволили получить гомологические ряды (S,S) и (S,R)-биядерных комплексов Ni(II), а также модифицировать аминокислотный фрагмент в составе лигандного окружения комплексов. Поскольку полученные комплексы Ni(II) легко разрушаются при действии HCl в метаноле с полной регенерацией вспомогательного хирального фрагмента, то рассматриваемые превращения являются удобным препаративным методом синтеза оптически активных прекурсоров аминокислот, которые представляют большой практический интерес.

Работа производит сильное впечатление своей методологией, поскольку механизмы катодной и анодной активации аминокислотных комплексов Ni(II) определены с привлечением вольтамперометрических данных и квантово-химических расчетов и предложены схемы последовательных превращений ион-радикальных частиц. Не меньшее впечатление производит и методический уровень исследования. Продукты электрохимических реакций были выделены хроматографически и весь арсенал спектроскопических методов (масс-спектропия высокого разрешения, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, включая двумерные методики с полным отнесением сигналов,

рентгеноструктурный анализ) был использован для установления их строения. Это обеспечивает достоверность сделанных выводов.

Построена диссертация традиционно и содержит введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Литературный обзор посвящен асимметрическому электросинтезу и стереоселективному синтезу с участием хиральных комплексов металлов. Он хорошо помогает при чтении работы.

Работа в целом написана кратко и лаконично, хорошим языком. Практически отсутствуют опечатки и терминологически неудачные выражения, так что работу следует считать оформленной аккуратно.

Подводя итоги работе, отметим, что это систематическое и большое исследование стереоселективной функционализации аминокислот в хиральной координационной сфере никеля(II). Разработанная в нем методология, объединяющая возможности электрохимической активации реагента и эффективный стереоконтроль гомогенных химических реакций в растворе, может быть распространена на другие классы органических соединений.

В целом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Левицкий О.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Почтовый адрес 119991, г. Москва, ул. Вавилова, 28.

Телефон 8-499-135-50-64. Адрес электронной почты ustynyuk@ineos.ac.ru

Официальный оппонент

Заведующий лабораторией металлоорганических соединений ИНЭОС им. А.Н.Несмеянова РАН, доктор химических наук, профессор

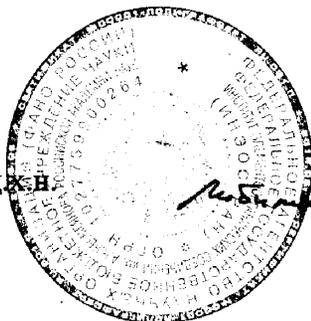
/Устынюк Николай Александрович/

02 июня 2016 г.

Подпись Н.А. Устынюка заверяю

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, д.ф.н.

Евгеньевич/



/Любимов Сергей

