

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

Разработка новых эффективных подходов к синтезу практически важных органических соединений – это направление исследований всегда актуально, хотя методы исследования постоянно совершенствуются. В настоящее время, в связи с интенсивным развитием фармацевтической промышленности и новых материалов, особую значимость и актуальность приобретает разработка новых подходов к стереоселективному синтезу, чему и посвящена работа О.А.Левицкого. Хорошие идеи часто рождаются на «стыке» различных областей исследования, и представленная диссертационная работа служит блестящим подтверждением этому тезису. В основу предложенного в работе метода стереоселективного синтеза положено сочетание трех важных составляющих: введение органического субстрата в координационную сферу хирального редокс-активного металлокомплекса, направленная электрохимическая активация полученного соединения на электроде и последующее химическое превращение в растворе. Это обуславливает несомненную новизну предложенного в диссертационной работе подхода и подчеркивает его общность, что имеет особое значение. Известно, что электрохимические методы, которые используют перенос электрона для активации реагентов (вместо токсичных металл-содержащих восстановителей) и легко поддаются инструментальному контролю, являются одними из наиболее экологичных и технологичных, поэтому начатое в работе направление исследований весьма перспективно.

Таким образом, цель диссертационной работы, состоящая в разработке новых подходов к регио- и стереонаправленному электрохимическому синтезу энантиомерно чистых функционализированных производных аминокислот в составе координационной сферы хиральных комплексов никеля(II) является, безусловно, актуальной и имеет явную не только фундаментальную, но и прикладную направленность.

Структура диссертационной работы является традиционной и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Обсуждение собственных результатов автора предваряет литературный обзор. Он посвящен рассмотрению известных к настоящему времени подходов к стереоселективному синтезу с участием хиральных комплексов металлов и асимметрическому электросинтезу. Обзор представляет собой систематически проанализированный массив литературных данных (167

ссылок) по 2015 год включительно. Необходимо отметить, что большая часть литературных источников приходится на последнее десятилетие. Литературный обзор, безусловно, заслуживает отдельного опубликования и будет полезен для широкого круга читателей.

Экспериментальная часть содержит достаточно подробное описание методов и методик синтезов, проведенных в данном исследовании, а также спектральные характеристики синтезированных новых соединений. В выводах четко сформулированы полученные Левицким О.А. результаты.

Обсуждение результатов состоит из нескольких логически взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящен вольтамперометрическому и DFT исследованию исходных комплексов Ni(II) с хиральным лигандным окружением. Этот крайне важный начальный этап исследования позволил выявить места локализации электронных изменений при редокс-переходах и определить направление и условия последующих электрохимически активируемых стереоселективных химических превращений. В последующих разделах работы рассматриваются три типа электро-активируемых превращений: окислительная и восстановительная димеризация комплексов Ni, а также электросинтез нуклеофильного эквивалента глицина и его последующие одно- и многостадийные *one-pot* реакции как метод стереоселективной функционализации аминокислот.

Все три типа химических превращений оказались весьма эффективными, как с точки зрения общего выхода продуктов реакции, так и в плане стереоселективности. Так, взаимодействие электрогенерированного карбаниона никелевого комплекса с серией акцепторов Михаэля позволило получить целый ряд новых комплексов, которые являются предшественниками новых функционализированных оптически чистых аминокислот. Последовательное варьирование строения алкена позволило выявить факторы, определяющие стереонаправленность процесса.

Особенно хочется отметить элегантный синтез с участием фуллерена. В данном случае использование электрохимически генерированного основания позволило впервые получить уникальные фуллероаминокислоты в составе координационной сферы иона Ni. Соединения этого типа интересны как с теоретической, так и с практической точки зрения, поскольку они обладают интересными фотофизическими и мембранотропными свойствами. Кроме того, полученные фуллерен-содержащие комплексы Ni(II) являются первым примером индивидуальных оптических изомеров 1,4-аддуктов с хиральной π -системой. Ранее выделить этот тип оптически активных соединений в индивидуальном виде не удавалось. Диссертанту впервые удалось это осуществить, благодаря тому, что полученные им уникальные комплексы сочетают в себе два типа хиральности и имеют четыре элемента хиральности.

Найдена новая синтетически важная электрохимическая реакция, позволяющая в мягких условиях направленно получать соединения, содержащие α -гидроксиалкилированные производные глицина в координационной сфере Ni(II) с использованием спиртов. Выходы целевых продуктов составляют 95-50%. Метод аппаратурно прост и наверняка найдет широкое практическое применение.

Важно отметить, что полученные в диссертационной работе новые соединения интересны не только как ближайшие предшественники новых функционализированных оптически чистых аминокислот (которые могут быть получены при их сольволизе по известной методике), но и сами по себе. Благодаря высококвалифицированному использованию ЯМР (включая самые современные 2D методики) в сочетании с квантово-химическими расчетами диссертанту удалось выявить интересные структурные особенности комплексов в растворах и достоверно определить конфигурацию вновь образованных хиральных центров, что является очень непростой задачей. Методом динамической спектроскопии ЯМР определены барьеры вращения вокруг новой C-C связи, соединяющей два хиральных центра, изучена кинетика реакций с регистрацией интермедиатов методом циклической вольтамперометрии и электрохимии, и пр. В работе выращены монокристаллы и определены структуры соединений и особенности их стереохимии в твердом виде, что также очень важно для дальнейшего применения полученных результатов. Таким образом, поставленная в диссертации проблема выходит за рамки чисто утилитарной электросинтетической задачи и, безусловно, представляет большой фундаментальный интерес.

Интересной находкой рассматриваемой диссертационной работы является то, что автору впервые удалось разработать электрохимический способ распознавания (S,R)- и (S,S)-диастереомерных биядерных комплексов Ni(II). Квантово-химические расчеты позволили выявить интересную особенность электронного строения гомологического ряда (S,R)-комплексов – альтернирование локализации граничных орбиталей, которое представляет фундаментальный интерес.

Экспериментальный материал, включенный в диссертацию, выполнен на самом высоком уровне. Работа сделана тщательно, с применением всех современных методов анализа. Особо следует отметить решение весьма сложной задачи установления структуры полученных хиральных соединений. Для доказательства строения, состава и чистоты полученных соединений использованы современные методы исследования: ^1H , ^{13}C -ЯМР, в том числе и двумерные эксперименты, рентгеноструктурный анализ, спектроскопия кругового дихроизма, электронная спектроскопия поглощения, а также электрохимические подходы, что обуславливает высокую достоверность результатов проведенных исследований.

Представленная работа, без сомнения, имеет высокую практическую значимость, поскольку разработанный подход делает доступным широкий спектр новых Ni-содержащих предшественников функционализированных энантиомерно чистых аминокислот, которые очень востребованы в медицине, материаловедении, других областях. Кроме того, она дает в руки химика-синтетика надежный и достаточно универсальный метод направленного стереоселективного электросинтеза в координационной сфере хиральных металлокомплексов, которое протекает в мягких условиях и с хорошими выходами.

Очень важно, что представленная работа открывает перспективы для дальнейших исследований.

С результатами данной работы следует ознакомить химиков, работающих в области электросинтеза и исследования механизмов органических реакций, в МГУ им. М.В.Ломоносова, ИНЭОС РАН им.А.Н.Несмеянова, Институте органической химии РАН им. Н.Д. Зелинского, Институте физической химии и электрохимии РАН им. А.Н.Фрумкина, МХТУ им. Д.И.Менделеева, МГАТХТ им. М.В.Ломоносова, и других учреждениях.

Работа написана хорошим литературным языком и практически не содержит опечаток. Принципиальных замечаний по работе нет. Однако необходимо обозначить некоторые вопросы и пожелания по представленной работе:

- Для выявления фрагментов исходных комплексов, которые могут быть активированы при окислении и восстановлении молекулы автором проведено электрохимическое исследование этих комплексов и одновременно квантово-химический расчёт энергии и локализации их граничных орбиталей. В дополнение к приведенным данным было бы полезным рассчитать так называемые функции реакционной способности Фукуи, которые могут показать предпочтительные центры нуклео/электрофильной атаки, в том числе и при протекании редокс-процессов.

- Для фуллерен-содержащих комплексов в результате вольтамперометрического исследования было установлено, что в молекуле C_{12} имеет место перенос заряда с никель-содержащего фрагмента на фуллереновый остаток. Изучались ли фотохимические свойства таких смешанных систем, их поведение в возбужденном состоянии и тд? Эта информация была бы очень полезна для понимания дальнейшего развития этих работ.

- В работе обсуждается получение только предшественников практически важных функционализированных аминокислот. Проводилась ли попытка выделения хотя бы одного такого производного сольволизом полученных комплексов. Хорошо было бы привести хотя бы один пример выделения таких аминокислот в индивидуальном виде.

- Очень важные рентгеноструктурные данные приводятся в работе в очень лаконичном виде: в виде картинок и очень краткого описания в обсуждении результатов и в виде приведения условий выращивания монокристаллов и параметров ячейки – в экспериментальной части. Было бы

целесообразно привести таблицы рентгеноструктурных данных и основные структурные параметры для всех соединений, охарактеризованных РСА в виде приложений к работе.


Замечания носят частный характер и не влияют на общее положительное впечатление о диссертационной работе, которая является законченным исследованием и отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне, с использованием самых современных физико-химических методов исследования. В заключение следует сказать, что диссертационная работа Левицкого О.А. представляет собой фундаментальное исследование, результаты которого вносят существенный вклад в развитие общих подходов к стереоселективному электросинтезу.

Автореферат и публикации достаточно полно отражают основное содержание работы, изложенной в 3 статьях в высокорейтинговых международных журналах, рекомендованных ВАК РФ, в 2-х патентах и 9 тезисах докладов на Российских и международных конференциях.

На основании всего вышеизложенного можно утверждать, что по актуальности, новизне полученных результатов и выводов, их достоверности и доказательности, данная диссертационная работа является научно-квалификационной работой, заслуживающей высокой оценки, и соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Левицкий Олег Александрович – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

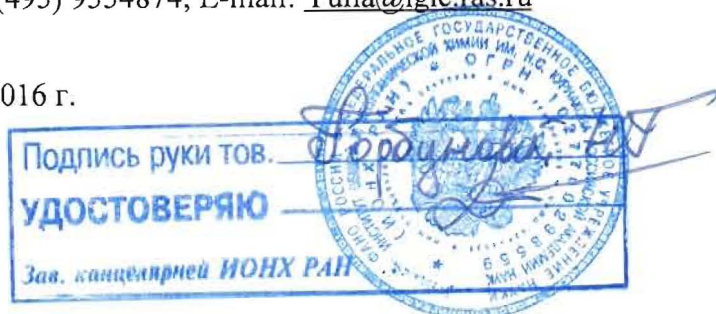
Отзыв составлен:

Главным научным сотрудником лаборатории
координационной химии щелочных и
редких металлов Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института общей и неорганической
химии им. Н.С. Курнакова
Российской академии наук
доктор химических наук, профессором

 Горбуновой Юлией Германовной

(Профессор, доктор химических наук
по специальности 02.00.01 – неорганическая химия)
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ленинский пр-т, 31
Тел.: +7(495) 9554874, E-mail: Yulia@igic.ras.ru

30 мая 2016 г.



В диссертационный совет
Д 501.001.69 по химическим наукам
при МГУ имени М.В. Ломоносова

Я, Горбунова Юлия Германовна, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории щелочных и редких металлов ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН», даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Левицкого Олега Александровича на тему «Стереонаправленная электрохимически активируемая функционализация аминокислот в координационной сфере хиральных комплексов Ni(II)» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

По теме рассматриваемой диссертации, связанной с разработкой методов направленной функционализации органических лигандов для достижения требуемых свойств и заданных параметров, имею достаточное число публикаций в рецензируемых научных изданиях, в частности:

1. Birin K.P., Gorbunova Yu.G., Tsivadze A.Yu. *New approach for post-functionalization of meso-formylporphyrins* // RSC Adv., 2015, 5, 67242-67246.
2. Birin K.P., Gorbunova Yu.G., Tsivadze A.Yu., Bessmertnykh-Lemeune A.G., Guillard R. *Insights into the Synthesis and the Solution Behavior of meso-Aryloxy- and Alkoxy-Substituted Porphyrins* Eur. J. Org. Chem., 2015, v. 2015, № 25, p. 5610-5619.
3. Gorbunova Yu.G., Grishina A.D., Martynov A.G., Krivenko T.V. et al *The crucial role of self-assembly in nonlinear optical properties of polymeric composites based on crown-substituted ruthenium phthalocyaninate* J. Mater. Chem. C, 2015, 3, 6692 -6700.
4. Fang Y., Gorbunova, Y. G., Chen, P., Jiang, X., Manowong, M., Sinelshchikova, A. A., Stern, C. *Electrochemical and spectroelectrochemical studies of diphosphorylated metalloporphyrins. Generation of a phlorin anion product* Inorganic chemistry. – 2015. – Т. 54. – №. 7. – С. 3501-3512.
5. Bessmertnykh-Lemeune A.G., Stern Ch., Gorbunova Yu. G., Tsivadze A.Yu., Guillard R., *Survey of Synthetic Routes towards Phosphorus Substituted Porphyrins* Macrocyclics 2014 7(2) 122-132.
6. Martynov A.G., Gorbunova Yu.G., Nefedov S.E., Tsivadze A.Yu., Sauvage J-P.// *Synthesis and copper(I)-driven disaggregation of a zinc-complexed phthalocyanine bearing four lateral coordinating rings* // Eur.J.Org.Chem., 2012, № 35, p. 6888-6894.
7. Enakieva Y.Y., Bessmertnykh A.G., Gorbunova Y.G., Stern C., Rousselin Y., Tsivadze A.Y., Guillard R., *Synthesis of meso-Polyphosphorylporphyrins and Example of Self-Assembling* Org. Lett., 2009, 11 (17), pp 3842–3845.

Не являюсь членом экспертного совета ВАКа.

