

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУН «Институт органической  
химии им. Н.Д. Зелинского  
Российской академии наук»

Цех. №12104-192/2171,2-01  
от 01.06.2016г.

Егоров М.П.

«01» июня 2016г



### Отзыв

ведущей организации на диссертационную работу 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.

Хиральный или асимметрический синтез, является одним из ключевых процессов современной химии, поскольку конфигурация хиральных центров определяет свойства многих современных материалов. Особое значение это имеет для медицинской химии, поскольку различные энантиомеры и диастереомеры молекул могут резко отличаться по биологической активности. Уже простой констатации этих фактов вполне достаточно, чтобы оценить важность выбранной О. А. Левицким сферы приложения своих интеллектуальных и экспериментальных усилий. Здесь следует подчеркнуть очевидную актуальность главной задачи диссертации, которая связана с разработкой эффективных методов стереонаправленного синтеза энантиомерно чистых функционально замещенных природных аминокислот. Причем высокая прикладная востребованность в методиках такого рода (медицина, фармацевтика и др.) при успешном развитии исследования будет определять и практическую значимость его результатов.

Характеризуя постановку диссертационной работы в целом отмечу, что центральное место в ней занимает выбранный автором способ решения основной задачи исследования. Это химические превращения, протекающие в координационной сфере хиральных металлокомплексов. В принципе, такие процессы известны и с большим или

меньшим успехом используются в стереоселективном синтезе. Вопрос в том, каким путем происходит активация этих превращений и как высока энантиоселективность процесса.

Сразу же отмечу, что О. А. Левицким была впервые использована электрохимическая активация устойчивых хиральных комплексов, что позволило с успехом реализовать в координационной сфере этих комплексов стерео-контролируемую функционализацию аминокислот. Такой итоговый результат и стал главным достижением диссертанта.

Прекрасный обзор, предпосланный диссертационной работе, стал первым шагом к достижению этого результата. В первой части обзора описано применение металлокомплексов как хиральных субстратов и выявлены структурные факторы, определяющие стереоселективность реакции, во второй – дан анализ методов асимметрического наведения в электрохимических превращениях органических субстратов. Проведенный анализ подходов к асимметрическому электросинтезу показал, что хиральная модификация субстрата при его включении в состав стабильных хиральных металлокомплексов – весьма доступный способ, причем наилучшие результаты дают системы, обеспечивающие в переходном состоянии максимальное сближение и жёсткую взаимную ориентацию субстрата и вспомогательного хирального вещества. Именно на такие системы и ориентировался автор, приступая к реализации задач диссертации.

Переходя к рассмотрению основного содержания диссертации отмечу, что объектами исследования стал ряд аминокислот (глицин, аланин и дегидроаланин), включенных в виде оснований Шиффа в хиральную координационную сферу иона Ni(II), содержащую (S)-2N-(N'-бензилпролил)аминобензофенон ((S)-BPB). И хотя эти комплексы не раз использовались в стереоселективном синтезе, их электрохимические свойства ранее не были изучены. Поэтому в первую очередь автор показал, что исходные комплексы редокс-активны и в анодной, и в катодной области. Этот факт открывал возможность направленной, активированной переносом электрона, функционализации комплексов.

В результате, на первом этапе работы методом ЦВА были изучены механизмы электроокисления (ЭО) и электровосстановления (ЭВ) исходных комплексов Ni(II), подкрепленные квантово-химическим расчётом энергии и локализации их граничных орбиталей. Это позволило определить участки молекул, которые будут активированы при ЭО или ЭВ комплексов. Оказалось, что ЭВ комплексов GlyNi и (S)-AlaNi является обратимым и металл-центрированным, а ЭВ Δ-AlaNi преимущественно лиганд-центрированным с генерацией анион-радикала как C-нуклеофила. Анодная же активация комплексов должна приводить к трансформациям, затрагивающим бензофеноновый фрагмент лиганда. Результаты электролиза полностью подтвердили эти выводы.

Например, ЭО  $\text{GlyNi}$  и  $(S)\text{-AlaNi}$  привело к димеру, который, как и предполагалось, образовывался за счет сдвигания катион-радикалов по атому углерода бензофенонового фрагмента в *n*-положении к амидной группе и представлял собой новый хиральный биядерный комплекс  $\text{Ni(II)}$ . Такие комплексы интересны как хиральные медиаторы процессов ЭО и ЭВ. Электролиз подтвердил также вывод о том, что восстановленная форма  $\Delta\text{-AlaNi}$  должна проявлять свойства нуклеофильного радикала. Оказалось, что образующиеся при ЭВ  $\Delta\text{-AlaNi}$  анион-радикалы присоединяются по электрофильной двойной связи нейтрального  $\Delta\text{-AlaNi}$ , давая биядерный комплекс в виде двух диастереомеров, в отношении близком к эквимольному.

Описанная выше редокс димеризация исходных комплексов лишь один из примеров широкого круга электроактивируемых стереоселективных превращений, представленных в диссертации. Следующий блок исследований включает работы на основе электросинтеза нуклеофильного эквивалента глицина и его последующие *one-pot* реакции с электрофилами как метод стереоселективной  $\alpha\text{-}(S)$ -функционализации аминокислот в координационной сфере  $\text{Ni(II)}$

Для активации  $\alpha$ -аминокислотного фрагмента комплекса  $\text{GlyNi}$  автор остроумно использует метод электрогенерированных оснований (ЭГО), используя азобензол как предоснование. Ценность такого подхода состоит в электрогенерации строго заданного количества основания, что позволяет избежать побочных реакций между избытком основания и добавками электрофильных реагентов при реализации многостадийных *one-pot* превращений. Интересно, что карбанион  $\text{GlyNi}_H$  (получен при депротонировании комплекса  $\text{GlyNi}$ ) легко окисляется, а образующиеся C-центрированные радикалы димеризуются. Это привело к синтезу в соотношении 1:1 новых, выделенных в оптически чистом виде, диастереомерных  $\text{Ni(II)}$  комплексов диаминоянтарной кислоты с  $(S,S)$ - и  $(S,R)$ -конфигурациями двух- $\alpha$ -атомов углерода остатка диаминодикарбоновой кислоты.

Рассматривая депротонированный комплекс  $\text{GlyNi}_H$  как C-нуклеофил, автор исследует его взаимодействие с различными электрофилами и, в частности, реакции его присоединения к 1,2- и 1,1-дизамещённым алкенам. Было установлено, что стереоконтроль таких реакций различен. Так, в случае 1,2-замещённых алкенов соотношение стереоизомеров определяется термодинамической стабильностью диастереомерных анионных аддуктов, образующихся уже на стадии обратимого присоединения нуклеофила. В случае же 1,1-дизамещённых олефинов на первой стадии присоединения происходит образование только одного нового стереоцентра, а конфигурация второго задаётся в условиях кинетического контроля на стадии быстрого протонирования анионного аддукта.

Как уже отмечалось выше, строгий электрохимический контроль концентрации ЭГО в реакционной смеси позволил проводить *one-pot* реакции анионного аддукта (образуется при взаимодействии  $\text{GlyNi}_H$  с активированным алкеном) последовательно с несколькими электрофилами, что было бы невозможно в присутствии избытка основания. Ярким примером является многостадийный *one-pot* процесс, с электрогенерацией аниона  $\text{GlyNi}_H$  на первой стадии, присоединением к нему нитростирола по Михаэлю, алкилированием образующегося карбаниона (добавки  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  или  $\text{PhCH}_2\text{Cl}$ ) и с последующим термическим разложением синтезированного нитронового эфира. Генерируемый при этом оксим является предшественником оптически чистой  $\beta$ -фениласпарагиновой кислоты.

В развитии этих работ и рассматривая молекулу  $\text{C}_{60}$  как акцептор Михаэля, автор задается идеей получить ранее не известные прекурсоры фуллеро-аминокислот, которые представили бы несомненный интерес для медицинских приложений. В результате был реализован оригинальный многостадийный процесс *one-pot* взаимодействия электрогенерированного  $\text{GlyNi}_H$  с фуллереном и (на следующей стадии) с аллил(бензил)бромидом, как очередным электрофильным агентом.

Пожалуй, самой высокой оценки заслуживает огромный труд диссертанта по тщательному обоснованию и доказательству строения синтезированных структур. Опуская подробности проведенной работы, подчеркну лишь её главный результат: получено крайне интересное производное фуллерена, сочетающее в себе несколько типов хиральности, что позволило впервые выделить в индивидуальном виде ( $^{t^1}\text{A}$ ) и ( $^{t^1}\text{C}$ ) изомеры 1,4-бисаддукта  $\text{C}_{60}$ . При этом отмечено, что все обладающие этим свойством ранее синтезированные 1,4-аддукты были получены только в виде рацематов.

Широкий круг реализованных в рамках диссертационной работы электрохимически активируемых стереоселективных превращений завершают:

- взаимодействие бензил- и этилтиоцианатов с электрогенерированным ионом  $\text{GlyNi}_H$ . Привело к внедрению алкилсульфанильного фрагмента в  $\alpha$ -положение аминокислоты с получением ранее не описанных  $\text{Ni(II)}$  комплексов алкилсульфанилглицина; а также
- электрохимическое стереоселективное  $\alpha$ -гидроксиалкилирование глицинового комплекса, с целью получения  $\text{Ni}$  прекурсоров энантиомерно чистых  $\beta$ -гидрокси- $\alpha$ -аминокислот – важных компонентов физиологически активных пептидов. Найдено, что электролиз в метаноле в присутствии гидроксида калия, сопровождается присоединением гидроксиметильной группы к  $\alpha$ -положению остатка глицина. Использование в качестве исходных реагентов иных спиртов (этанол, *n*-пропанол, 3-метилбутанол) указывает на общность предложенного подхода.

По основному содержанию работа О. А. Левицкого является органосинтетическим исследованием, однако она весьма насыщена данными различных электрохимических экспериментов, которые органично вплетаются в ткань диссертации. Речь идет не только о данных вольтамперометрии и электролиза, используемых для активации исследуемых металлокомплексов Ni(II), но и о:

- данных по механизму редокс-трансформаций с участием целевых комплексов. Например, показано, что в комплексе  $^{13}\text{C}$ -12 связь между фуллереновым ядром и аминокислотой рвется лишь после переноса второго электрона, тогда как анион-радикал комплекса  $^{13}\text{C}$ -12 устойчив;
- а также о серии корреляций, опирающихся на данные вольтамперометрии. Ярким примером здесь может служить спектральное, электрохимическое и квантово-химическое исследование строения и свойств полученных гомологических рядов новых *SS*- и *SR*-диастереомерных биядерных комплексов Ni(II), в координационной сфере которых имелись аминокислотные фрагменты, связанные по  $\alpha$ -углеродным атомам линкерами различной протяженности ( $\text{LNi-Gly}-(\text{CH}_2)_n\text{-Gly-NiL}$ ,  $n=0,1,2$ ). Реализация такого комплексного исследования выявила эффект поляризации молекул несимметричных (*S,R*)-димеров. Это явление было положено в основу нового электрохимического подхода к определению абсолютной конфигурации хиральных аминокислотных центров в составе координационной сферы Ni(II).

В большинстве разделов диссертации электрохимическая активация хиральных комплексов Ni(II) позволила реализовать в их координационной сфере ряд стереоконтролируемых трансформаций. В результате были синтезированы прекурсоры большого числа функционализированных природных  $\alpha$ -аминокислот. Несомненным достоинством этих разделов является строгое доказательство структуры полученных комплексов и конфигурации новых стереоцентров. Это весьма непростая задача, решить которую позволило грамотное использование широкого набора современных физико-химических методов, в первую очередь, 1D и 2D ЯМР. Здесь нельзя не отметить высокую оптическую чистоту выделенных соединений как свидетельство высокого экспериментального мастерства диссертанта. Причем автор не только строго доказывает структуру полученных соединений, но и проводит глубокое физико-химическое исследование, включающее изучение барьеров вращения методом динамической спектроскопии ЯМР, исследование кинетики проводимых реакций с регистрацией интермедиатов методом циклической вольтамперометрии и спектроэлектрохимии и др.

Все это свидетельствует о комплексном характере диссертационной работы, которая сочетает большой объем экспериментальных исследований с теоретическими

расчетами. Например, с помощью квантово-химических расчетов, перед проведением направленного препаративного электросинтеза, были определены места локализации электронных изменений при редокс-переходах. Такие расчеты оказались также весьма информативны при интерпретации спектральных данных новых соединений.

Высокий научный и экспериментальный уровень диссертации О. А. Левицкого несомненен. Это абсолютно пионерское исследование, в котором впервые используется электрохимическая активация хиральных комплексов Ni(II) для стереоселективной функционализации аминокислот в координационной сфере этих комплексов. По продуманности идеологии и масштабу всего совершенного, работа оставляет очень сильное впечатление. Она объективно свидетельствует о высоком профессионализме диссертанта, показавшем себя грамотным органиком-синтетиком и электрохимиком, умело использующим широкий комплекс современных физико-химических методов.

Практическую значимость диссертации прежде всего определяет потребность в хороших методиках получения оптически чистых веществ, причем не только аминокислот, но и органических соединений различных классов, поскольку развитый диссертантом подход явно носит общий характер. Что касается научной новизны, то вряд ли нужно еще раз комментировать этот факт, ведь почти к каждому выводу диссертации приложимы термины «впервые» или «новый».

Актуальность и значимость достижений диссертанта подтверждены 2-мя патентами и 3-мя публикациями в зарубежных изданиях. Следует отметить также, что результаты диссертационной работы прошли апробацию на 9 представительных зарубежных и отечественных научных форумах.

Автореферат полностью отвечает содержанию диссертации.

Замечания:

1. В диссертации разработан широкий спектр подходов к получению Ni(II)-содержащих **прекурсоров** оптически чистых функционализированных аминокислот. Однако, автору следовало бы на одном - двух примерах выделить **саму кислоту**. Это придало бы большую завершенность проведенному исследованию. Хотя справедливости ради отмечу, что методика выделения аминокислот из комплексов такого типа в литературе отработана.
2. В таблице №5 отсутствуют рассчитанные значения угла  $\theta^\circ$  для нескольких комплексов.
3. Автором синтезированы новые интересные биядерные комплексы, которые, как он пишет, могут быть использованы как хиральные редокс-медиаторы. Этот аспект крайне интересен, и конечно работа бы выиграла, если включала хотя бы один подтверждающий пример. Нет сомнений, однако, что эта идея автора будет востребована.

4. Диссертация аккуратно оформлена, количество опечаток минимально. Однако некоторые «огрехи» встречаются. Так, в подписи к рис.69 не даны условия регистрации вольтаммограммы; Схема 40 (диссертации, то же схема 10 автореферата) описывает окисление, а не восстановление комплекса как это обозначил автор; на некоторых рисунках обозначения осей даны по-английски, на некоторых – по-русски; на рисунках с изображением ЦВА кривых желательнее указать изменение полярности по оси ординат.

Сделанные замечания не снижают положительного впечатления от работы в целом и не затрагивают её существо.

По актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений, достоверности полученных данных и выводов, новизне, теоретической и практической значимости исследований, представленная диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года, а ее автор, Левицкий Олег Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на коллоквиуме Лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1 ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», протокол № 3 от 24 мая 2016г

Главный научный сотрудник  
Лаборатории №1 ИОХ РАН  
профессор, д.х.н.

*pet205@ioc.ac.ru*  
*(495) 137-70-70*

В.А. Петросян

*Петросян Владимир*  
*Анущабакович*

Подпись профессора В.А. Петросяна заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, канд. хим. наук

01.06.16



И.К. Коршевец

**ФАНО РОССИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
(ИОХ РАН)**

Ленинский пр., д.47, Москва, 119991  
Тел. (499) 137-29-44  
Телефакс (499) 135-53-28  
E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru  
<http://www.ioc.ac.ru>  
ОКПО 02699435, ОГРН 1027700304323,  
ИНН/КПП 7736029435/773601001

№ 12104 -55a/у.с.

На № \_\_\_\_\_

**О назначении ведущей организации по  
диссертации**

**Химический факультет  
ФГБОУ ВО Московский  
государственный университет  
имени М.В. Ломоносова  
Ленинские горы, д.1, стр.3,  
г. Москва 119991, ГСП-1  
Диссертационный совет  
Д 501.001.69  
Ученому секретарю, д.х.н., проф.  
Т.В. Магдесиевой**

Уважаемая Татьяна Владимировна!

Настоящим Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук в соответствии с п. 24 действующего Положения о присуждении ученых степеней, выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе Левицкого Олега Александровича по теме «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 и представить официальный отзыв.

Организация обязуется направить отзыв в диссертационный совет и соискателю не позднее 15 дней до дня защиты диссертации

Приложение: сведения о ведущей организации – 2 экз.

Руководитель организации \_\_\_\_\_

Директор ИОХ РАН

академик



М.П. Егоров

Исполнитель: к.х.н. Е.В. Стародубцева  
Тел.: 8(499)137-13-79; sci-secr@ioc.ac.ru



## Сведения о ведущей организации

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИОХ РАН
Ведомственная принадлежность	ФАНО России
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Москва, Ленинский пр., д. 47
Веб-сайт	<a href="http://zioc.ru/">http://zioc.ru/</a>
Телефон	+7 -(499)-137-13-79
Факс	+7-(499)-135-53-28
Адрес электронной почты	<a href="mailto:sci-secr@ioc.ac.ru">sci-secr@ioc.ac.ru</a>

Список публикаций работников по теме диссертации за последние 5 лет:  
(публикации лабораторий, которые пишут отзыв)

1. **Lyalin B.V., Sigacheva V.L., Kokorekin V.A., Petrosyan V.A.** *A new synthesis of azopyrazoles by oxidation of C-aminopyrazoles on a NiO(OH) electrode.* // Mendeleev Communications. – 2015. Vol. 25, № 6. – P. 479 – 481. DOI: 10.1016/j.mencom.2015.11.028.
2. **Lyalin B.V., Petrosyan V.A.** *New approach to electrochemical iodination of arenes exemplified by the synthesis of 4-iodopyrazoles of different structures.* // Russian Chemical Bulletin. – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 360-367. DOI: 10.1007/s11172-014-0438-5.

3. Kokorekin V.A., Yanilkin V.V., Morozov V.I., Tomilov Y.V., Platonov D.N., Petrosyan V.A. *Electrooxydation of potassium hepta(metoxycarbonyl)-cycloheptatrienide in acetonitrile*. // Mendeleev Communications. – 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 363-364. DOI: 10.1016/j.mencom.2014.11.018.
4. Kokorekin V.A., Sigacheva V.L., Petrosyan V.A. *New data on heteroarene thiocyanation by anodic oxidation of  $NH_4SCN$ . The processes of electroinduced nucleophilic aromatic substitution of hydrogen*. // Tetrahedron Letters. – 2014. – Vol. 55, № 31. – P. 4306-4309. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.06.028.
5. V.L. Sigacheva, V.A. Kokorekin, Y.A. Strelenko, S.V. Neverov and V.A. Petrosyan, *Electrochemical azolation of N-substituted pyrroles: a new example of  $S_N^H(An)$  reactions*. // Mendeleev Commun., 2012, 22, 270.
6. V.A. Petrosyan, *Reactions of anodic and chemical aromatic substitution*. // Focus Article, Mendeleev Commun., 2011, 21, 115.

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец