

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Маньковой Полины Анатольевны
«Синтез и свойства вицинальных диаминов каркасного строения»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3 Органическая химия

Актуальность темы диссертационной работы

Производные адамантана - объекты особого внимания специалистов в области органической и медицинской химии. Среди производных адамантана найдены вещества, проявляющие противовирусную активность в отношении вируса гриппа А, простого герпеса, ВИЧ и других; 1-амино-3,5-диметиладамантан является препаратом для терапии болезни Альцгеймера. Каркас адамантана не встречается в природных соединениях, поэтому именно синтез и разделение на энантиомеры новых производных адамантана, особенно содержащих amino- и другие свободные функциональные группы, представляет значительный интерес. Вицинальные диаминопроизводные адамантана и гомоадамантана - потенциальные хиральные лиганды для получения катализаторов асимметрических превращений. На сегодняшний день известны лишь единичные примеры синтеза каркасных вицинальных диаминов. По вышеизложенным причинам разработка новых методов синтеза функционализированных адамантанов, их разделение на энантиомеры и исследование свойств представляет важную современную задачу. В связи с этим, диссертационная работа Маньковой П.А., посвященная синтезу производных адамантана с вицинально расположенными аминогруппами, разработке методов их разделения на энантиомеры с последующим тестированием их комплексов металлов в качестве хиральных катализаторов асимметрических реакций, является актуальной.

Структура и содержание работы

Диссертация Маньковой П.А. изложена на 192 страницах и имеет традиционную структуру: состоит из введения, списка используемых сокращений, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения с указанием перспектив развития тематики, и списка цитируемой литературы, содержащего 256 ссылок.

В первой части (литературном обзоре) исчерпывающе проанализированы и обобщены методы синтеза исходных вицинальных диаминов из алкенов, включая реакции прямого диазидирования или через промежуточные соединения, восстановления дииминов, раскрытия цикла азиридинов и другие реакции. Подробно рассмотрены методы разделения рацемических вицинальных диаминов на стереоизомеры. Проведен анализ

методов асимметрического синтеза с использованием хиральных лигандов на основе вицинальных диаминов. Большая часть ссылок относится к опубликованным за последние 15 лет материалам. П.А. Манькова продемонстрировала способность к глубокому анализу проблемы, прекрасно владеет терминологией.

Вторая глава (обсуждение результатов) содержит описание результатов собственной работы диссертанта. Из доступных предшественников разработаны методы синтеза рацемических 1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминоэтана, *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана, *трео*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана, *трео*-1-(адамантан-1-ил)-2-фенил-1,2-диаминоэтана, 1,2-диаминоадамантана и *транс*-4,5-диаминогomoадамантана.

Разработаны методы разделения ряда производных на индивидуальные энантиомеры и предложены методы ВЭЖХ-анализа на хиральной стационарной фазе структурно модифицированных вицинальных диаминов. Для некоторых синтезированных энантиомеров на основе данных рентгеноструктурного анализа и расчетов методами теории TD-DFT определена абсолютная конфигурация.

В последних разделах второй главы описано получение новых комплексов каркасных лигандов с переходными металлами, изучены асимметрические реакции с их участием, а также результаты исследования биологической активности полученных соединений.

В экспериментальной части (третья глава) представлены методики синтеза и описаны физико-химические характеристики полученных соединений.

Научная новизна

Разработаны методы получения каркасных вицинальных диаминов, производных адамантана и гомоадамантана. Диссертант проявил исключительную настойчивость в достижении поставленной цели – направленному синтезу (в ряде случаев диастереоспецифичному) сложных производных адамантана. Интересной является обнаруженная П.А. Маньковой возможность получения диастереомеров **22a** и **22b** из одного предшественника, **26**.

Путем кристаллизации диастереомерных солей Маньковой П.А. впервые проведено разделение рацемических 1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминоэтана, *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана, 1,2-диаминоадамантана, *транс*-4,5-диаминогomoадамантана на индивидуальные энантиомеры и предложены методы ВЭЖХ-анализа на хиральной стационарной фазе структурно модифицированных вицинальных диаминов.

Синтезированы комплексы энантимерно обогащенных каркасных 1,2-диаминов с металлами, оценена их каталитическая активность в асимметрических реакциях Анри, Михаэля, эпоксидирования. Среди полученных веществ выявлены соединения, проявившие активность в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и осповакцины, а также противоопухолевую активность.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационной работы

Работа отличается значительным объёмом практических и теоретических результатов. Высокое практическое значение работы определяется тем, что разработаны воспроизводимые и масштабируемые методы синтеза вицинальных диаминов каркасного строения, а также способы разделения рацемических 1,2-диаминов на индивидуальные энантимеры, которые являются востребованными соединениями.

Маньковой П.А. проведен большой объем экспериментальных работ, отлично использована дериватизация бензилом и сероуглеродом для анализа энантимерного состава вицинальных каркасных диаминов методом ОФ-ВЭЖХ.

Обращает на себя внимание упорство диссертанта в стремлении найти условия для разделения диастереомеров каркасных диаминов в виде солей с оптически активными кислотами, обеспечить практическое применение полученным соединениям в качестве хиральных лигандов асимметрических реакций.

Интересным и важным результатом является определение стереоконфигурации ряда производных адамантана на основе данных РСА и результатов расчетов методами теории функционала плотности.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы на химическом факультете Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Волгоградском государственном техническом университете, Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва).

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Диссертационная работа представляет собой завершённое исследование, выполненное на высоком научном уровне. Достоверность полученных результатов

обеспечена использованием современных методов анализа, таких, как ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия, ВЭЖХ, в том числе ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе. Экспериментально наблюдаемые углы удельного оптического вращения анализировались в сравнении с полученными в результате квантово-химических (TD-DFT) расчетов.

Согласованность с литературными данными и применение общепринятых методов тонкого органического синтеза, воспроизводимость результатов эксперимента подтверждают обоснованность выводов, научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Выводы соответствуют поставленным целям, их достоверность не вызывает сомнений.

Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

Результаты работы получили неплохую апробацию. Они представлены с опубликованием тезисов на 2 конференциях, одна из которых с международным участием.

По результатам диссертационной работы опубликовано 3 научных статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует научной специальности, по которой представлена работа.

Работа и автореферат написаны хорошим литературным языком.

Замечания и вопросы

При прочтении текста диссертационной работы возникли вопросы:

1) Показано, что при проведении реакции Андри в присутствии соединения (S)-**88** наблюдается максимальная стереоселективность. Можно ли предположить, что определяет причины обнаруженного эффекта?

2) Не пробовали ли для удаления тозильной группы соединения **17** использовать металлический натрий в жидком аммиаке?

3) Чем определялся выбор ароматических альдегидов для получения лигандов, например, (S)-**89**, (S)-**99**? Какими методами подтверждали строение комплексов?

4) В диссертации приводится описание результатов расчета углов оптического вращения $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ в зависимости от длины волны для соединения (2S,3S)-**78** с применением метода TD-DFT и сравнения с экспериментально найденными значениями, на основе чего соединению приписана (2S,3S)-конфигурация. Проводились ли такие же вычисления $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ для диастереомеров (2R,3S)-**78** или (2S,3R)-**78**? Если кривая зависимости $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ от длины волны и знак вращения для этих диастереомеров принципиально отличались бы от

кривых на рисунке 10, то выводы о конфигурации соединения **78** были бы более убедительны.

5) Почему детектирование при анализе энантиомерной чистоты соединения (2*S*,3*R*)-**78** проводили при длине волны 210 нм, где больше вероятность наличия мешающих примесей?

По содержанию и оформлению диссертационной работы имеются замечания:

1) На стр. 23 на схеме превращения альдегида **124** нечитаемый символ «))))».

2) Встречаются неудачные выражения. Например, «перегруппировывались легче» (стр. 33), «(1*S*,2*S*)-форма соединения» (стр. 37), «протекания реакции не наблюдалось» (стр. 51), «снятие Вос-защиты» (правильнее было бы удаление), (стр. 67, 81), «протоны $\text{CH}=\text{N}$ находятся при 8.00 м.д.» (стр. 99).

3) Встречаются ошибки нумерации соединений. Так, стр. 76, 2 абзац, 4 строка: «В спектре ЯМР ^1H соединения **50b**...» надо **51b**, на стр. 107 после 2-й схемы: «В присутствии комплексов (S)-**112** и (S)-**114** эпоксид **113**...», надо: «комплексов (S)-**112** и (S)-**113** эпоксид **115**», и здесь же «образование оксирана **113**», надо: «оксирана **115**».

4) На стр. 100: *трео*-1-(адамантан-1-ил)-2-дифенил-1,2-диаминоэтана (**3**), должно быть *трео*-1-(адамантан-1-ил)-2-фенил-1,2-диаминоэтана (**3**).

5) В разделе, посвященном биологической активности полученных соединений, следовало бы привести краткое описание метода изучения противоопухолевой активности и его результаты, а также информацию об организации, где выполнено это исследование. Следовало бы также для сравнения привести результаты положительного контроля (активности известных противовирусных и противоопухолевых препаратов).

Указанные замечания и вопросы не ставят под сомнение полученные результаты и выводы диссертации, не снижают их значимости и общего положительного впечатления от работы.

Заключение

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

В диссертационной работе соискателя Маньковой П.А. решены важные задачи в области органической химии, а именно в области химии 1,2-диаминов алканов каркасного строения. Представленная работа по своему научному уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости и полученным результатам соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., а её автор Манькова Полина

Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:
заведующий лабораторией асимметрического синтеза, г.л.н.с.
Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
профессор, доктор химических наук (02.00.03 –органическая химия)

Краснов Виктор Павлович _____
17 октября 2023 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук
620108, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20
Тел. +7 (343) 362-30-57; адрес сайта в сети Интернет: www.ios.uran.ru
e-mail: ca@ios.uran.ru

Подпись Краснова Виктора Павловича заверяю:
«_17_» октября 2023 г.

Учёный секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н. _____



Красникова О.В.