

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук, Гейна Владимира Леонидовича на диссертацию Бородиной Ольги Сергеевны «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Актуальность исследования. Для получения органических соединений с определёнными физико-химическими и биологическими свойствами необходимо разрабатывать эффективные методы планирования асимметрических синтезов. Современные подходы к повышению энантиомерной чистоты продуктов связаны с использованием хиральных индукторов, однако, выбор подходящего хирального индуктора является трудоёмким и затратным процессом. Для улучшения свойств хиральных индукторов нужны глубокие знания о том, как различные структурные факторы влияют на условия и механизмы реакции. Благодаря развитию методов компьютерного моделирования химических реакций, можно исследовать, как стерические, электронные и энергетические факторы влияют на эффективность асимметрических синтезов, что помогает подобрать хиральные индукторы для повышения стереоселективности реакции. Исследуемая многокомпонентная реакция Биджинелли имеет потенциал для получения целевых продуктов пиримидинонов с высоким энантиомерным избытком.

Научная новизна исследования заключается в следующем. Впервые получены молекулярно-динамические модели реакционной смеси реакции Биджинелли с участием хиральных индукторов – гидроксипролин содержащих подандов. В работе применен новый подход, комплексно учитывающий электронные, энергетические и стерические факторы, влияющие на энантиомерный избыток целевого продукта реакции Биджинелли. С учетом этих факторов объяснено влияние длины

оксиэтиленовой цепи, конформационного состояния и варьирования основной и солевой формы подандов на экспериментально наблюдаемую энантиомерную чистоту получаемых дигидропиримидинонов. Также в ходе исследования созданы инструменты для автоматического анализа стерических факторов, которые возможно оценить, прибегая к методам моделирования реагентов и реакционных смесей.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Теоретические исследования структурных и стерических особенностей хиральных индукторов и формируемых комплексов важны для понимания закономерности их влияния на стереоопределяющие факторы стадий реакции. Практическая значимость заключается в том, что изучаемая реакция используется в синтезе фармакологически значимых соединений. Работа следует тенденции развития методов, позволяющих осуществлять планирование асимметрических синтезов с формированием моделей химических соединений и реакционных смесей.

Положения, выносимые на защиту, сформулированы в 6-ти пунктах, обоснованы и подтверждены полученными данными. В работе выносятся на защиту положения о 1) подковообразном строении и структурных особенностях подандов с системой Н-связей; 2) теоретической оценке зависимости эффектов стереодифференциации продуктов реакции Биджинелли от формы и длиныоксиэтиленовой цепи гидроксипролин-содержащих подандов; 3) соотношении конфигурации предреакционных комплексов на разных стадиях реакции; 4) оценке стерических факторов с помощью карт метадинамики; 5) сравнении реакционной способности хиральных индукторов с помощью индексов реакционной способности; 6) теоретической оценке энергетических барьеров реакции взаимодействия гидроксипролин-содержащих подандов с бензальдегидом.

Сформулированные выводы по работе соответствуют заявленной цели и задачам и являются научно-обоснованными. Работа прошла необходимую апробацию: по материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ (из

них входят в международные базы данных Scopus и/или WoS – 5), сделано 6 докладов на конференциях.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения и списка литературы. Общий объем работы составляет 150 страниц, 70 рисунков, 6 таблиц, список литературы, содержащий 146 наименований.

Во **введении** дается обоснование актуальности работы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость результатов, приведены положения, выносимые на защиту, описана методология и методы исследования, приведена апробация работы и личный вклад автора.

В **первой главе** представлен литературный обзор, посвященный подходам к изучению асимметрических синтезов. Для исследуемой реакции Биджинелли рассмотрены механизмы, согласно литературным данным. Также уделено внимание механизмам каталитических реакций с участием производных *S*-пролина. Произведен анализ применимости теоретических методов для изучения различных факторов стереоселективности реакций.

Во **второй главе** описаны методы моделирования реакционных стадий и подходы, применяемые в работе, указаны объекты исследования – гидроксипролин-содержащие поданды. Глава состоит из разделов, описывающих применяемые методики конформационного анализа, квантово-химического моделирования пути реакции, молекулярно-динамического моделирования реакционных смесей, вычисления индексов реакционной способности.

В **третьей главе** последовательно изложены результаты моделирования структур и реакции различными методами. Результаты конформационного анализа представляют собой выявление наиболее вероятных конформеров подандов в растворе. Квантово-химическое моделирование путей реакции гидроксипролинового фрагмента с

бензальдегом при подходе к нему с разных энантиотопных сторон показало небольшой вклад в стереоселективность. Молекулярно-динамическое моделирование реакционных смесей на разных стадиях реакции Биджинелли позволило получить соотношения предреакционных комплексов разной конфигурации, которые сопоставлялись с экспериментальным энантиомерным избытком *R*-дигидропиримидинона. Такая интерпретация позволила выявить стадии реакции, которые вносят наибольший вклад в стереоселективность. С позиции DFT расчетов также проанализированы реакционные центры хиральных индукторов и найдены различия в их нуклеофильности.

В **заключении** сделаны выводы и обобщены полученные результаты диссертационной работы о 1) подковообразном конформационном строении подандов; 2) различии электронных характеристик между гидроксипролиновыми индукторами с оксиэтиленовой цепью и без нее; 3) хорошей способности подандов с более длинной оксиэтиленовой цепью формировать предреакционные состояния, в которых реагенты сближены с гидропролиновым фрагментом; 4) оценке переходных состояний и энергии активации взаимодействия гидроксипролиновых фрагментов с бензальдегидом и 5) зависимости энантиомерного избытка продукта реакции от соотношения *pro-S* : *pro-R* промежуточных комплексов.

Выводы, представленные в конце работы, соответствует полученным результатам и основываются на большом объеме полученного материала.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 8 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 6 тезисов в сборниках научных конференций.

Список литературы оформлен в соответствии с существующими стандартами.

Рассмотрев диссертацию, следует отметить её завершенность, успешное достижение цели посредством решения поставленных задач на достаточно высоком научном уровне. Рукопись и автореферат диссертации

оформлены в соответствии с требованиями ВАК. Материал изложен ясным и грамотным языком, рационально представлен. Все основные результаты, полученные различными физико-химическими методами, в целом, согласуются друг с другом и с имеющимися литературными данными. Автореферат диссертационной работы полностью соответствует основным ее положениям.

Очевиден личный вклад автора на всех этапах исследования.

Вместе с тем, при общей положительной оценке диссертационной работы возник ряд вопросов и замечаний к содержанию:

Замечания и вопросы

1. На с. 12 обзора автор отмечает, что реакция Биджинелли включает конденсацию легкодоступных альдегида, β -кетоксиэфира и мочевины или тиомочевины в присутствии катализатора. Хотя в настоящее время применение реакции Биджинелли является значительно более широким и в ней можно использовать не только β -кетоксиэфиры, но и другие 1,3-дикарбонильные соединения, в том числе различные функциональные производные β -кетокислот.
2. В списке опубликованных работ по теме диссертации присутствует статья: Theoretical evaluation of phenyl-substituted aziridines, azirines and epoxides reactivity / O.S. Borodina, A.S. Novikov, G.V. Zyryanov, E.V. Bartashevich // Вестник ЮУрГУ. Серия химия. – 2023. – Т. 15. – № 4. – С. 149-159., в которой рассматриваются трехчленные гетероциклы, что не соответствует теме выполненной работы, цель которой заключается в оценке влияния 4-гидроксипропиловых подандов на повышение энантиомерной чистоты продукта реакции Биджинелли.
3. Как видно из содержания публикаций автора данная работа выполнялась в тесном сотрудничестве с синтетиками, которые часто используют реакцию Биджинелли с целью получения новых биологически активных соединений. Возникает вопрос, почему не

приведен конкретный пример использования полученных результатов непосредственно в синтезе веществ с высоким энантиомерным содержанием. Хотелось бы увидеть четкий и лаконичный алгоритм, позволяющий направлять реакцию в сторону определенной стереоселективности.

Указанные вопросы и замечания не имеют принципиального значения и не снижают научной ценности проведенных исследований и достоинств диссертационной работы.

Заключение

Диссертация О.С. Бородиной «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу. По актуальности решаемых задач, научной новизне и значимости полученных результатов и сделанных выводов рассматриваемая диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.4 Физическая химия по п. 9 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции», п. 11 «Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре, поверхностях потенциальной и свободной энергии, реакционной способности и динамике превращений химических соединений, находящихся в различном окружении, в том числе в кластерах, клатратах, твердых и жидкокристаллических матрицах.

Таким образом, диссертация Бородиной Ольги Сергеевны «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, подготовлена на актуальную тему, содержит новые научные результаты и представляет собой законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК при Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, и соответствует п. 9-14 Положения о присуждении ученых

степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в ред. от 25.01.2024, а её автор, Бородина Ольга Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой общей и органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор химических наук специальность 02.00.03 Органическая химия, профессор



Гейн Владимир Леонидович

Согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Гейн Владимир Леонидович

Адрес организации: 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2.

тел.: (342) 233-55-01, e-mail: perm@pfa.ru; <https://www.pfa.ru/>

Контактные данные оппонента:

телефон: 89194634308

e-mail: geinvl48@mail.ru

Дата составления отзыва: «27» августа 2024 года

Подпись	<i>Гейн В.Л.</i>
заверяю	<i>Рубцова</i> (Начальник отдела кадров)

27.08

