О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Тарасевич Аркадия Викторовича «Фазовые переходы оптически активных смесей аминокислот: энантиообогащение, асимметрические трансформации, спонтанная и индуцированная дерацемизация», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00. 03 – органическая химия.

Получение хиральных веществ в энантиомерночистом виде и исследование биологической активности отдельных оптических изомеров потенциальных лекарственных средств является одной из важнейших задач современной фармакологии. Несмотря на прогресс в, достигнутый в последние десятилетия в области асимметрического синтеза, в частности, внедрение в практику широкого спектра высокоэффективных асимметрических катализаторов, фундаментальные исследования по методам разделения энантиомеров и обогащению нерацемических смесей не теряют своей актуальности. Особое значение разработка методов разделения приобретает в связи со все возрастающей ролью в различных областях сложных хиральных молекул, выделенных из природных источников, что особенно важно, с учетом тенденции к переходу к безотходным и экологически чистым технологиям. С другой стороны, не смотря на появляющиеся в последние время публикации, по прежнему актуальным остается вопрос возникновения асимметрии при возникновении молекулярных основ всего живого. В этом плане исследование таких процессов, как сублимации или комбинации процессов сублимации и кристаллизации рацимических смесей, которые могли протекать спонтанно в природных условиях, возможность хирального разделения различных классов органических соединений при протекании этих процессов имеет большое значение для понимания фундаментальных основнов возникновения жизни.

В связи свыше сказанным, диссертационная работа Тарасевич Аркадия Викторовича «Фазовые переходы оптически активных смесей аминокислот: энантиообогащение, асимметрические трансформации, спонтанная и индуцированная дерацемизация», безусловно, является актуальной и имеет большое практическое и фундаментальное значение.

Диссертационная работа изложена на 199 страницах печатного текста и состоит из введения, первой главы с обзором литературных данных, четырех глав в которых обсуждаются полученные результаты, глава с описанием экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (181 ссылка). Работа содержит 22 схемы, 34 таблицы и 56 рисунков.

В первой главе автор приводит литературные данные, описывающие основные подходы разделения энантиомеров и сублимации смесей энантиомеров. Выбор темы литературного обзора закономерен. В заключении автор делает вывод о недостаточности исследований в данном направлении.

Главы 2-5 посвящены обсуждению полученных результатов.

Автором установлено определяющие влияние кристаллической природы сублимируемой смеси энантиомеров на результирующий энантиомерный избыток для таких аминокислот, как аланин, валин, лейцин, пролин и фенилаланин. Показано, что нерацемические смеси с одним и тем же энантиомерным избытком, но образованные либо из смеси истинного рацемического соединения (DL) и одного из энантиомеров или же путём смешением чистых (L и D) энантиомеров, совершенно различно ведут себя в процессе установления равновесия в системе «твёрдая фаза — газ». А именно, смеси L+D энантиомеров во всём диапазоне начальных значений энантиомерного избытка в

результате медленной частичной сублимации снижают свою оптической чистоту. Смеси, содержащие рацемическое DL соединение, способны как к энантиомерному обогащению, так и к обеднению. Увеличение энантиомерного избытка нерацемических смесей, содержащих DL форму, наблюдалось при низких значениях энантиомерного избытка в исходных смесях, а снижение — при высоких исходных значениях. Для DL+L смесей лейцина, фенилаланина и пролина в широком диапазоне состава исходных смесей была обнаружена тенденция к постоянству энантиомерного избытка сублимата независимо от энантиомерного состава сублимируемой смеси. Показано, что высокотемпературная сублимация как индивидуальных нерацемических смесей, так и сложных, состоящих из рацематов и чистых энантиомеров (аланин, валин, изолейцин, лейцин) и других природных аминокислот (2- аминобутановая кислота, норлейцин, норвалин), вызывает спонтанное увеличение суммарной оптической чистоты. С использованием изотопномеченных 13С энантиомерночистых и дейтерированных α-аминокислотот был исследован механизм данного явления. Показано, что увеличение энантиомерного избытка не связано с взаимопревращения энантиомеров в газовой фазе.

Синтезированы энантиомерночистые и рацемические фторпроизводные аминокислоты (3-амино-4,4,4-трифторбутановая кислота и 3,3,3-трифтораланин) и, для 3- амино-4,4,4-трифторбутановой кислоты установлена сублимационная диаграмма изменения энантиомерного избытка в зависимости от состава исходной смеси. Полученная зависимость выявила энантиомерное обогащение смесей с низкими исходными значениями и энантиомерное обеднение при частичной сублимации смесей с высокими значениями.

Обнаружено, что в комбинации кристаллизации и последующей сублимации оптически активных смесей природных α-аминокислот, где часть аминокислот является нелетучими (аспарагин, треонин, серин, аспарагиновая и глютаминовая кислоты), а часть претерпевают возгонку (аланин, валин, лейцин, пролин), проявляется энантиоселективная сегрегация гомохиральных фракций, что является примером асимметричной супрамолекулярной самоорганизации.

Для хиральных кристаллов ахиральной аминокислоты глицин обнаружено, что гетерофазная система «кристаллы — насыщенный раствор» спонтанно и случайным образом претерпевает нарушение зеркальной симметрии. Введение примесей другой хиральной аминокислоты (аланина) позволяет предопределять результирующую гомохиральность глицина. Разработан метод селективного получения (+) и (-) хиральных кристаллов глицина.

В целом, представленное в диссертации исследование выполнено на высоком научном уровне, полученные результаты и интерпретация экспериментальных данных, не вызывают сомнения.

К сожалению, в целом очень хорошая работа не лишена ряда недостатков, касающихся, как представления полученных результатов, так и постановки некоторых экспериментов.

Литературный обзор автор завершает небольшой главой 1.9 «Заключение. Постановка задачи диссертационной работы». Однако постановка задачи в этом разделе отсутствует.

Наличие в тексте литературного обзора цитат на языке оригинала (английском, немецком) хотя и свидетельствуют о внимательном чтении автором первоисточников, но не способствуют понимаю текста. При ссылке на литературные источники нет необходимости перечислять все номера ссылок, если их больше двух и они идут подряд.

Начиная с главы 5 нумерация страниц в оглавлении перестаёт совпадать с текстом диссертации. Таблицы и рисунки в главе «Экспериментальная часть» не пронумерованы.

В главе 6.3 даны два метода дериватизации аминокислот для хирального газохроматографического анализа. Однако из текста диссертации (например стр. 47) не ясно, какой конкретно метод был использован. В тексте диссертации отсутствуют данные контрольных экспериментов, подтверждающих отсутствия рацемизации в условиях проведения дериватизации, либо прямой литературной ссылки на такие исследования, если они проводились. В тексте встречаются не корректные подписи к рисункам. Так, на стр. 64 для одной и той же стадии iv на рис. 2.3-1 приведены различные условия.

Все это снижает общие впечатление от представления работы, однако приведенные замечания носят технический характер и не влияют на полученные результаты.

Выводы обоснованы и соответствую представленному материалу. Автореферат и имеющиеся публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Полученные Тарасевич Аркадием Викторовичем результаты могут быть использованы в химических институтах и лабораториях учебных заведений (например, в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН , на химических факультетах НГУ, МГУ им. М.В. Ломаносова, и Санкт-Петербургского государственного университета, а также в других научных и учебных заведениях) как при проведения фундаментальных исследований, так для практического использования при получении оптически активных соединений.

Постановка исследования, использованные методы и полученные результаты свидетельствуют о высокой квалификации автора. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в пункте 9 «Положения о присуждении ученых степеней…» так как является важным систематическим исследованием, в ходе которого решена задача по поиску новых подходов к энантиообогащению аминокислот, которые могут служить основой для разработки экологически чистой, основанной на сублимации, технологии получения энантиомерночистых соединений, а Тарасевич Аркадий Викторович, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия».

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. Тел. (383) 363-51-82, E-mail silnik@niboch.nsc.ru

д.х.н., зав. лаб. Органического синтеза ИХБФМ СО РАН

Сильников Владимир Николаевич

д.х.н. Сильников В.Н.

Подпись Сильникова В.Н. заверяю,

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН, к.х.н. Пестряков П.Е.