

**ФАНО РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ
ХИМИЧЕСКОЙ
КИНЕТИКИ И ГОРЕНИЯ
им. В.В.ВОЕВОДСКОГО
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИХКГ СО РАН)**

ул. Институтская д. 3, Новосибирск, 630090
Для телеграмм: Новосибирск, 90, Кинетика
Факс (383) 330-73-50
Телефон (383) 330-91-50
E-mail: admin@kinetics.nsc.ru
ИНН 5408100160

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института химической кинетики и
горения им. В.В. Воеводского
Сибирского отделения Российской
академии наук

Д.ф.-м.н. В.А. Багрянский



«03» февраля 2016 г.

03.02.2016 15330-34-624
На № _____ от _____

ОТЗЫВ

ведущей организации **Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук на диссертацию Тарасевича Аркадия Викторовича «Фазовые переходы оптически активных смесей аминокислот: энантиобогащение, асимметрические трансформации, спонтанная и индуцированная дерацемизация», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.**

Среди новых лекарственных препаратов на сегодняшний день около 70-80% составляют хиральные энантиомерночистые соединения. Для получения энантиомерночистых веществ используются: (1) асимметрический синтез исходя из энантиомерночистых доступных природных соединений, (2) асимметрические каталитические реакции (органокаталитические и металл-катализируемые) и (3) хиральное разделение смесей энантиомеров (хроматографическое на хиральных носителях, через диастереомерные производные, прямое разделение конгломератных рацематов путём кристаллизации) и другие методы. Нередко имеется необходимость повышения энантиомерной чистоты нерацемической смеси, например, продукта асимметрической реакции. В этом случае классическим методом является перекристаллизация. Среди новых

методов, позволяющих проводить разделение нерацемических смесей на чистый энантиомер и рацемат, можно отметить разработки в области хроматографии на ахиральных носителях, ультрацентрифугирование, осаждение суспензий и сублимацию, а из принципиально новых подходов хирального разделения рацематов на энантиомеры - селективную адсорбцию на поверхности хирально-модифицированных магнитных наночастиц и адсорбцию на хиральных поверхностях металлов.

Обзор и анализ литературы, представленный в диссертации Тарасевича А.В., указывают на то, что сублимация смесей энантиомеров является одним из наименее изученных подходов для хиральной очистки и разделения. Вместе с тем, недавние данные по изменению энантиомерного избытка в процессе сублимации являются очень обнадеживающими и указывают на потенциальную перспективность и экологическую чистоту этого способа. В этой связи, диссертационная работа Тарасевича А.В., содержащая большое количество экспериментального материала по сублимации оптически активных смесей аминокислот в различных условиях, является актуальной и своевременной. Не менее важными и актуальными являются фундаментальные вопросы стереохимии, связанные с поведением смесей энантиомеров в процессе их возгонки. В большинстве классических учебников по стереохимии органических соединений можно найти разделы, где рассматриваются закономерности изменения энантиомерного избытка нерацемических смесей в результате фазовых переходов, приведены фазовые диаграммы смесей в зависимости от природы рацемата. Сублимационные фазовые диаграммы смесей энантиомеров до сих пор являются практически неизученными. Другой аспект актуальности изучения сублимации нерацемических смесей связан с механизмом так называемых асимметрических трансформаций, - спонтанного увеличения энантиомерного избытка системы за счёт рацемизации в одной из фаз. Недавно журнал *Chemical Communications* опубликовал пример энантиомерного обогащения в процессе высокотемпературной сублимации, где в качестве объяснения была выдвинута гипотеза о рацемизации в газовой фазе. И, наконец, фазовые переходы смесей энантиомеров (кристаллизация, сублимация) рассматриваются как один из вероятных механизмов происхождения биологической гомохиральности. В диссертации упомянуты работы известных химиков-органиков (например, Ronald Breslow, Ben Feringa) занимающихся этим вопросом.

Диссертация Тарасевича А.В. имеет классическую структуру. После введения представлен литературный обзор (Глава 1, объём 30 страниц), где обрисовано общее значение хиральности в различных дисциплинах и показана важность разработки новых методов получения энантиомерно чистых биологически активных соединений, в первую очередь фармпрепаратов. В обзоре литературы рассмотрены примеры изменения энантиомерного избытка в процессе сублимации, изменения энантиомерного состава природных аминокислот и их производных в процессе фазовых переходов, представлены недавние литературные данные по асимметрическим трансформациям 2-ого рода рацемизирующихся энантиомеров и примеры «абсолютного» асимметрического синтеза с участием хиральных кристаллов.

Цель диссертационной работы Тарасевича А.В. - выяснение закономерностей изменения энантиомерного избытка α -аминокислот в процессе их фазовых переходов при сублимации, а также в результате комбинации сублимации и кристаллизации. В качестве удобных модельных соединений были выбраны α -аминокислоты, поскольку, во-первых, - они уже фигурировали в работах по сублимации, что позволило провести параллели между

данными диссертанта и литературными сведениями, и, во-вторых, - α -аминокислоты являются коммерчески доступными соединениями во всех хиральных формах при их относительно невысокой себестоимости. Кроме того, эксперименты по повышению энантиомерного избытка нерацемических смесей α -аминокислот и результаты по дерациемизации их рацематов дают возможность одновременно с прикладными задачами коснуться и фундаментальных вопросов, в частности вопроса происхождения биологической гомохиральности.

Обсуждение полученных результатов изложено в Главах 2-5, а детали проведения экспериментов и используемые методы исследования описаны в Главе 6 (Экспериментальная часть). Рукопись завершается выводами, словарём терминов, благодарностями и библиографическим списком, содержащим 181 источник.

Автором были освоены и успешно использованы различные методы хирального анализа, в частности: газовая хроматография на хиральных носителях (GC-FID); метод ЯМР (^1H , ^{13}C , гетероядерная ^1H - ^{13}C двумерная корреляционная спектроскопия HSQC); высокоэффективная жидкостная хроматография с регистрацией изомеров масс-спектрометрией (LC-MS); двумерная хиральная газовая хроматография с масс-детектором (GCxGC-ToFMS); и метод кругового дихроизма (CD). Также можно отметить использование Тарасевичем А.В. такого классического метода изучения механизмов реакций, как отслеживание распределения ^{13}C изотопной метки в меченых лейцинах в продуктах сублимации.

Диссертация содержит большой объём экспериментальной работы с привлечением разнообразных современных физико-химических методов исследования. Одним из достоинств является проделанный Тарасевичем А.В. глубокий теоретический анализ полученных результатов и их сравнение с имеющимися литературными данными. Чувствуется, что автор является эрудированным и разбирающимся в тематике самостоятельным учёным. Из некоторых замечаний можно отметить:

1. Данные по изменению энантиомерного избытка нерацемических смесей аминокислот аланина, валина, лейцина, пролина, фенилаланина и 3-амино-4,4,4-трифторбутановой кислоты в процессе частичной сублимации в вакууме и их теоретическая интерпретация (Глава 2) действительно имеют фундаментальное значение для стереохимии органических соединений. Однако, для применения данного подхода на практике в области хиральной очистки необходима его дальнейшая доработка и модернизация. В частности, необходимо повысить выходы до количественных, вплоть до теоретически возможного полного разделения нерацемических смесей на рацемическую и энантиомерночистую компоненты.

2. В четвёртой главе, посвящённой высокотемпературной сублимации смесей α -аминокислот, Тарасевичем А.В. представлены детальные исследования механизма повышения общего энантиомерного избытка оптически активных смесей. Можно отметить, что изложенные результаты убедительно доказали ошибочность гипотезы испанских авторов о рацемизации в газовой фазе, как о причине повышения энантиомерной чистоты смеси. Вместе с тем, обнаруженное частичное разложение смесей ставит под сомнение перспективность использования высоких температур для энантиомерного обогащения и дерациемизации, а скорее имеет фундаментальное значение с точки зрения распространения нерацемического состояния α -аминокислот в природе и может являться реалистичной гипотезой происхождения гомохиральности в биологии.

3. Феномен сложного синергетического влияния комплексности смесей на результирующий энантиомерный избыток (раздел 4.5) остался без интерпретации. Можно ожидать, что данный эффект требует дальнейших исследований, в том числе с привлечением математического моделирования.

4. Автором рассмотрен ряд редких литературных примеров «абсолютного асимметрического синтеза» путём гетерофазных реакций хиральных кристаллов ахиральных или лабильных хиральных органических соединений. В этом свете, в главе 5 представлен хорошо проработанный препаративный метод получения энантиоморфночистых хиральных кристаллов глицина. В качестве асимметрического индуктора автором были использованы энантиомеры аланина. Можно было бы ожидать, что и другие хиральные аминокислоты, а также соединения других классов, также могут вызывать предопределённое направление рацемизации, о чём не было упомянуто.

Экспериментальные результаты диссертанта, их анализ и интерпретация достаточно полно представлены в 5-ти статьях, опубликованных в ведущих зарубежных изданиях [The Journal of Organic Chemistry (ACS), Chemical Communications (RSC), CrystEngComm (RSC), Origins of Life and Evolution of Biospheres (Springer)]. Пятая статья с соавторством Тарасевича А.В. является обзорной и посвящена модификации магнитных наночастиц [Nanoscale (RSC)]. Данные журналы имеют высокие импакт-факторы (1.11, 4.034, 4.721, 6.834, 7.394) и являются включёнными в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, и в библиографические базы Web of Science и Scopus.

К наиболее значимым, как с научной, так и с практической точки зрения, следует отнести следующие результаты:

1. На примере аминокислот диссертантом было осуществлено первое систематическое исследование энантиомерного обогащения хиральных соединений в процессе сублимации.
2. Установлены ключевые закономерности наблюдаемого эффекта изменения энантиомерного избытка в полном диапазоне значений энантиомерного избытка исходных нерацемических и других оптически активных смесей. Полученные диаграммы и их интерпретация указывают на принципиальную возможность разработки экологически чистого метода полного разделения нерацемических смесей на энантиомерночистую и рацемическую компоненты.
3. Путём комбинации кристаллизации и сублимации продемонстрирована склонность протеиновых α -аминокислот к стереоселективной супрамолекулярной самоорганизации, что возможно является причиной происхождения гомохиральности в природе.
4. Изучение механизма высокотемпературной сублимации опровергло выдвинутую ранее гипотезу о рацемизации в газовой фазе.
5. Обнаружен эффект усиления энантиомерного избытка в зависимости от числа компонент при полной высокотемпературной сублимации смеси.
6. Разработан простой препаративный метод получения энантиоморфночистых кристаллов глицина. В настоящий момент это единственный описанный в литературе метод получения (+) и (-) γ -глицина. γ -Глицин является перспективным материалом для нужд нелинейной оптики и может быть использован для исследований в области абсолютного

асимметрического синтеза.

Перечисленные результаты соответствуют критериям научной новизны и практической значимости и демонстрируют высокую квалификацию диссертанта.

Полученные в работе результаты представляют интерес для специалистов в области органической и медицинской химии, занимающихся асимметрическим синтезом, хиральным разделением, разработкой методов получения энантиомерно чистых препаратов, а также фундаментальными вопросами стереохимии органических соединений, и могут быть использованы в научных и учебных организациях, таких как ИОХ РАН, НИОХ СО РАН, ИОС УрО РАН, ИрИХ СО РАН, РХТУ, ИК СО РАН, МГУ, СПбГУ и других.

Отмеченные выше замечания и рекомендации не носят принципиального характера. Диссертационная работа Тарасевича Аркадия Викторовича «Фазовые переходы оптически активных смесей аминокислот: энантиобогащение, асимметрические трансформации, спонтанная и индуцированная дерацемизация» является квалификационной работой очень высокого уровня на срезе передовых достижений современной мировой науки. В диссертации хорошо обоснована актуальность исследования, полученные результаты являются научно и практически значимыми и имеют фундаментальное значение для стереохимии органических соединений. Установленные ключевые закономерности дерацемизации и энантиомерного обогащения могут служить для дальнейшей разработки экологически чистых методов хирального разделения и очистки продуктов тонкого органического синтеза, в частности, в области новых технологий получения хиральных фармацевтических средств.

Согласно паспорту специальности 02.00.03 — органическая химия, представленная работа соответствует пункту 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций органических соединений». Автореферат адекватно отражает содержание диссертации, а список опубликованных работ – ее апробацию.

Отзыв на диссертационную работу Тарасевича Аркадия Викторовича «Фазовые переходы оптически активных смесей аминокислот: энантиобогащение, асимметрические трансформации, спонтанная и индуцированная дерацемизация» обсужден на общеинститутском научном семинаре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (семинар № 1825 от 03.02.2016 г.). На семинаре было принято заключение, констатирующее, что рассмотренная работа полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Тарасевич Аркадий Викторович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Отзыв подготовил
Ведущий научный сотрудник ИХКГ СО РАН,
Д.х.н



Поляков Николай Эдуардович.