

Сведения об официальном оппоненте

1. Ф.И.О. оппонента: **Травень Валерий Федорович**
2. Ученая степень и наименование отрасли науки: **доктор химических наук (химические науки; 02.00.03, органическая химия)**
3. Список публикаций по теме диссертации за последние 5 лет (не более 15):
 - a. Milevskii, B. G. Synthesis and structure of Schiff bases derived from 3-formyl-4-hydroxycoumarin and diamines / B. G. Milevskii, T. A. Chibisova, N. P. Solov'eva, O. S. Anisimova, V. S. Lebedev, I. V. Ivanov, V. F. Traven // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2013. - Vol. 48. - Issue 12. - P. 1781-1792. DOI: 10.1007/s10593-013-1209-1
 - b. Milevsky, B. G. Hydrazones derived from thiooxamohydrazides and 3-formyl-4-hydroxycoumarin: synthesis, structures, and fragmentation / B. G. Milevsky, N. P. Solov'eva, T. A. Chibisova, V. N. Yarovenko, E. S. Zayakin, V. V. Chernyshev, M. M. Krayushkin, V. F. Traven // Russian Chemical Bulletin. - 2012. - Vol. 61. - Issue 12. - P. 2311-2321. DOI: 10.1007/s11172-012-0325-x
 - c. Traven, V. F. New reactions, functional compounds, and materials in the series of coumarin and its analogs / V. F. Traven, A. V. Manaev, A. Yu. Bochkov, T. A. Chibisova, I. V. Ivanov // Russian Chemical Bulletin. - 2012. - Vol. 61. - Issue 7. - P. 1342-1362. DOI: 10.1007/s11172-012-0179-2
 - d. Tambov, K. V. Structures and biological activity of cinnamoyl derivatives of coumarins and dehydroacetic acid and their boron difluoride complexes / K. V. Tambov, I. V. Voevodina, A. V. Manaev, Ya. A. Ivanenkov, N. Neamati, V. F. Traven // Russian Chemical Bulletin. - 2012. - Vol. 61. - Issue 1. - P. 78-90. DOI: 10.1007/s11172-012-0012-y
 - e. Kondratova, N. A. Structure and condensation reactions of 2,3-dihydrofuro[3,2-c]coumarin-3-one / N. A. Kondratova, O. N. Kazheva, G. G. Aleksandrov, A. N. Chekhlov, O. A. D'yachenko, V. F. Traven // Russian Chemical Bulletin. - 2011. - Vol. 60. - Issue 9. - P. 1906-1916. DOI: 10.1007/s11172-011-0287-4
 - f. Shchekotikhin, A. E. The first series of 4,11-bis[(2-aminoethyl)amino]anthra[2,3-b]furan-5,10-diones: Synthesis and anti-proliferative characteristics / A. E. Shchekotikhin, V. A. Glazunova, L. G. Dezhenkova, E. K. Shevtsova, V. F. Traven', J. Balzarini, H.-S. Huang, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2011. - Vol. 46. - Issue 1. - P. 423-428. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.11.017
 - g. Traven, V. F. E/Z(C=C)-Isomerization of enamines of 3-formyl-4-hydroxycoumarin induced by organic solvents / V. F. Traven, I. V. Ivanov, V. S. Lebedev, T. A. Chibisova, B. G. Milevskii, N. P. Solov'eva, V. I. Polshakov, G. G. Alexandrov, O. N. Kazheva, O. A. Dyachenko // Russian Chemical Bulletin. - 2010. - Vol. 59. - Issue 8. - P. 1605-1611. DOI: 10.1007/s11172-010-0284-z
4. Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»**
5. Занимаемая должность: **Руководитель ВХК РАН, профессор**

Отзыв официального оппонента

по диссертационной работе Крылова Игоря Борисовича

на тему

**«Окислительное С-О сочетание
алкиларенов, β -дикарбонильных соединений и их аналогов с
оксимами, N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами»,**

представленной на соискание

ученой степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность работы

Реакции С-С кросс-сочетания уже давно зарекомендовали себя в качестве удобных и надежных методов органического синтеза. Методы С-N, С-P и особенно С-O сочетания развиты в меньшей степени. Частично это объясняется тем, что реакции окислительного С-O сочетания, например, нередко затруднены побочными процессами окисления и фрагментации исходных молекул с образованием спиртов и карбонильных соединений. Чтобы подавить эти процессы, часто один из реагентов используется в избытке. В связи с этими ограничениями возникает проблема поиска новых реакций окислительного С-O сочетания. Также актуальной остается задача изучения механизмов этих реакций, поскольку реакционную способность субстратов в окислительном С-O сочетании пока не удается предсказывать с высокой надежностью. Предпринятое диссертантом исследование следует признать поэтому вполне своевременным.

Общая структура работы

Диссертация изложена на 205 страницах и состоит из введения, литературного обзора на тему «Окислительное С-O-сочетание», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения (включающего выводы) и списка литературы, включающего 389 наименований. Диссертация содержит 17 таблиц и 3 рисунка.

Литературный обзор

Литературный обзор на тему «Окислительное С-O-сочетание» изложен на 80 страницах и содержит обсуждение 274 литературных источников. В обзоре квалифицированно

обсуждены примеры реакций С-О-сочетания, которые были известны до исследований диссертанта. При этом дана критическая оценка полученным ранее результатам. По глубине содержания и полноте охвата литературных источников представленный текст литературного обзора вполне может быть рекомендован для публикации в качестве самостоятельного труда.

Научная новизна

Перед диссертантом была поставлена задача поиска и исследования новых реакций окислительного С-О сочетания. Автор впервые обнаружил и изучил реакции окислительного С-О сочетания β -дикарбонильных соединений и их гетероаналогов с оксимами, N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами. Исследован новый вариант окислительного С-О сочетания алкиларенов с N-гидроксифталимидом. Некоторые из обнаруженных реакций в результате исследований диссертанта можно рассматривать в качестве перспективных синтетических методов.

Наиболее важными представляются следующие достижения диссертанта.

1. Впервые осуществлено окислительное С-О кросс-сочетание β -дикетонов и β -кетозэфиров с оксимами. Наилучшие результаты получены с использованием доступных окислителей на основе марганца: KMnO_4 , $\text{Mn}(\text{OAc})_2/\text{KMnO}_4$ и $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; метод применим для сочетания широкого круга оксимов и β -дикарбонильных соединений; при этом выходы достигают 92%. Методом спектроскопии ЭПР в изученных условиях доказано генерирование из оксимов иминоксидных радикалов.
2. Впервые осуществлено окислительное С-О кросс-сочетание β -дикарбонильных соединений и их гетероаналогов, 2-замещенных малонитрилов и циануксусных эфиров, с N-гидроксиамидами и N-гидроксиимидами. Лучшие результаты получены с использованием в качестве окислителя $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ или системы $\text{Co}(\text{OAc})_{2\text{cat}}/\text{KMnO}_4$, при этом выходы достигают 94%.
3. Предложен метод окислительного С-О сочетания алкиларенов и родственных соединений с N-гидроксифталимидом под действием церий (IV) аммоний нитрата с получением O-замещенных N-гидроксифталимидов. В ходе этой реакции окислитель превращает N-гидроксифталимид во фталимид-N-оксидный радикал, который в дальнейшем играет двойную роль:
 - он отрывает атом водорода от алкиларена с образованием C-центрированного радикала;
 - реагирует с образовавшимся C-центрированным радикалом, давая при этом целевой продукт.

4. Соединения, синтезированные в ходе выполнения диссертационной работы являются веществами с широким спектром прогнозируемой биологической активности, в том числе антипаразитарной, антимикробной и противовирусной.

Перечисленные результаты получены на высоком научном и экспериментальном уровне. Они существенно расширяют область применения реакций окислительного С-О сочетания в органическом синтезе.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает, поскольку для идентификации новых соединений диссертант грамотно применил комплекс физико-химических методов - спектроскопию ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, элементный анализ.

Практическая значимость

Практическая значимость проведенных исследований заключается в том, что на основе глубокого изучения ряда новых реакций развиты методы окислительного сочетания β -дикарбонильных соединений и их гетероаналогов, 2-замещенных малонитрилов и цианкусусных эфиров с оксимами, N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами. Развитые методы применены для синтеза новых соединений с широким спектром прогнозируемой биологической активности, в том числе антипаразитарной, антимикробной и противовирусной.

Замечания

По работе имеется ряд замечаний.

1. Церий (IV) аммоний нитрат является сильным одноэлектронным окислителем, нашедшим широкое применение в органическом синтезе. Известно, что этот окислитель с препаративными выходами окисляет алкиларены до соответствующих альдегидов и кетонов. Остается неясным, почему при обсуждении механизма окислительного С-О сочетания алкиларенов и их аналогов с N-гидроксифталимидом под действием церий (IV) аммоний нитрата исключается его участие в генерации радикалов алкиларенов.
2. При изучении окислительного С-О сочетания β -дикарбонильных соединений с оксимами в присутствии KMnO_4 диссертант много внимания уделил оценке влияния различных факторов на эффективность процесса, в том числе размера

кристаллов окислителя, времени их прибавления, добавления воды в реакционную смесь и т.п. На основе полученных выходов продуктов сочетания сформулированы выводы о маршрутах реакций и особенностях их протекания, в частности, о наиболее эффективной степени окисления марганца, которая в условиях реакции может меняться от +2 до +7. Вместе с тем, ничего не говорится о точности определения данных по выходам. Неясно, приведены ли в диссертации результаты одиночных опытов или усредненные данные по нескольким опытам, т.к. диссертант не приводит оценки воспроизводимости полученных результатов.

3. Диссертант не отмечает, насколько общепринятой является использованная им методика количественного определения концентрации диацетилиминоксидного радикала по интенсивности его сигнала в спектре ЭПР?
4. Остается неясным вопрос, можно ли избежать применения солей тяжелых металлов в случае С-О-сочетания дикарбонильных соединений? В таком варианте изученные реакции в более полной мере удовлетворяла бы современным требованиям органического синтеза.
5. Хотелось бы увидеть в обсуждении полученных результатов мнение диссертанта о перспективах развития реакций С-О-сочетания с применением других СН-реагентов.
6. Интерес представляет и вопрос о том, можно ли рассматривать полученные диссертантом продукты реакций С-О-сочетания в качестве потенциальных источников соответствующих гидроксисоединений?

Следует подчеркнуть, что высказанные замечания касаются лишь оформления и обсуждения результатов работы. Полученные автором результаты представляют несомненный интерес, что и вызывает вопросы о перспективах их дальнейшего развития.

Заключение

В диссертационной работе И.Б. Крылова развито новое направление - применение производных гидросиламина и генерируемых из них О-радикалов для окислительного С-О сочетания. До настоящего времени иминоксидные радикалы, генерируемые из оксимов, почти не находили применения в органическом синтезе. Диссертантом показана возможность использования этих радикалов в селективных межмолекулярных реакциях сочетания. Обнаруженные процессы окислительного С-О сочетания демонстрируют общее свойство β-дикарбонильных соединений и ряда других СН-реагентов — сочетание

с нестабильными О-радикалами в присутствии одноэлектронных окислителей, солей переходных металлов.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. В работе детально исследованы новые радикальные реакции С-О-сочетания, а синтезированные соединения представляют интерес в качестве потенциально биологически активных веществ. Автор работы, Крылов Игорь Борисович достоин присуждения искомой степени по специальностям 02.00.03 – органическая химия.

Автореферат и опубликованные статьи в полной мере отражают основные результаты исследования.

Заслуженный деятель науки РФ,

профессор



(В.Ф. Травень)

Почтовый адрес

125047, ГСП, Москва, А-47, Миусская пл.,

составителя:

д. 9

Телефон:

8-(499)-978-94-07

Адрес электронной

valerii.traven@gmail.com

почты:

Наименование

Федеральное государственное бюджетное

организации:

образовательное учреждение высшего
профессионального образования

«Российский химико-технологический
университет имени Д. И. Менделеева»

Должность:

Руководитель ВХК РАН, профессор

Подпись В. Ф. Травеня заверяю,

Ученый секретарь Российского химико-

технологического университета

имени Д. И. Менделеева



Гусева Татьяна Валериановна