

Сведения о ведущей организации

1. Полное и сокращенное наименование организации: **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук (ИХФ РАН)**
2. Место нахождения: **г. Москва, ул. Косыгина 4**
3. Почтовый адрес: **119991 Москва, ул. Косыгина 4**
4. Список публикаций сотрудников организации по теме диссертации за последние 5 лет (не более 15):
 - 4.1. Kasaikina O.T., Colloidal Catalysts on the base of iron(III) Oxides for Oxidative Treatment of Biomass / Kasaikina O.T., Lesin V.I., Pisarenko // *Catal. Sustain. Energy.* - **2014.** - Vol. 1. – P. 21-27.
 - 4.2. Rusina, I. F. Chemiluminescent methods for studying inhibited oxidation / I. F. Rusina, O. N. Karpukhin, O. T. Kasaikina // *Russ. J. Phys. Chem. B.* – **2013.** – Vol. 7. – Issue 4. – P. 463-477.
 - 4.3. Kasaikina, O. T. Colloidal catalysts based on iron (III) oxides. 2. Peculiarities of catalyzed oxidation of palm oil / O. T. Kasaikina, L. M. Pisarenko, V. I. Lesin // *Colloid J.* – **2012.** – Vol. 74. – Issue 4. – P. 483-488.
 - 4.4. Lesin, V. I. Colloidal catalysts based on iron(III) oxides. 1. Decomposition of hydrogen peroxide / V. I. Lesin, L. M. Pisarenko, O. T. Kasaikina // *Colloid J.* – **2012.** – Vol. 74. – Issue 1. – P. 85-90.
 - 4.5. Mengele, E. A. Kinetics of lecithin oxidation in liposomal aqueous solutions / E. A. Mengele, I. G. Plashchina, O. T. Kasaikina // *Colloid J.* – **2011.** – Vol. 73. – Issue 6. – P. 815-821.
 - 4.6. Brainina, K. Z. Antioxidant Activity Evaluation Assay Based on Peroxide Radicals Generation and Potentiometric Measurement / K. Z. Brainina, E. L. Gerasimova, O. T. Kasaikina, A. V. Ivanova // *Anal. Lett.* - **2011.** – Vol. 44. – Issue 8. – P. 1405-1415.
 - 4.7. Kasaikina, O. T. Consumption of quercetin and rutin in reactions with free radicals / O. T. Kasaikina, Z. S. Kartasheva, V. D. Kancheva, N. V. Yanishlieva, I. R. Totseva / *Bulg. Chem. Commun.* – **2010.** – Vol. 42. – Issue 2. – P. 153-160.
5. Телефон: (495)939-7200
Адрес электронной почты: icp@chph.ras.ru
Сайт организации: <http://www.chph.ras.ru/>

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
химической физики им. Н.Н.Семенова

Российской академии наук

Академик А. А. Берлин



2014 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Крылова Игоря Борисовича

«Окислительное С-О сочетание алкиларенов, β -дикарбонильных соединений и их аналогов с оксимами, N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Актуальность темы диссертационной работы

Открытие новых потенциальных фармацевтических препаратов требует синтеза и перебора большого числа структур. Использование ряда надёжных реакций, протекающих с высоким выходом, позволило бы значительно упростить массовый параллельный синтез и интенсифицировать процесс создания новых препаратов. Диссертационная работа Крылова Игоря Борисовича посвящена разработке такого рода реакций, а именно развитию синтетических возможностей окислительного С-О кросс-сочетания с участием соединений, предшественников нитроксильных радикалов - оксимов, N-гидроксиимидов, N-гидроксиамидов (O-N реагенты), а также источников алкильных радикалов - алкиларенов, β -дикарбонильных соединений и их аналогов (C-N реагенты). Обнаруженные процессы окислительного С-О сочетания выявили общее свойство β -дикарбонильных

соединений — сочетание с нестабильными O-радикалами в присутствии одноэлектронных окислителей, солей переходных металлов. Продукты окислительного C-O сочетания с участием оксимов, N-гидроксиимидов и N-гидроксиамидов представляют интерес как объекты для биологических испытаний, поскольку присутствующий в них ключевой фрагмент гидроксиламина встречается в структурах соединений с разнообразной биологической активностью. В связи с этим диссертационная работа Крылова И. Б. является актуальной для развития новых подходов в органическом синтезе, направленных на повышение атомной эффективности, снижение отходности и количества стадий органического синтеза, и для получения большого набора потенциальных фармацевтических препаратов и биологически активных соединений.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа состоит из литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, включает выводы и список цитируемой литературы из 389 наименований.

Литературный обзор имеет самостоятельное значение. Он хорошо написан и содержит анализ литературы по реакциям окислительного C-O сочетания за последние десятилетия, что позволяет оценить степень развития области, к которой относится диссертационная работа, а также сделать вывод о новизне и значимости полученных в ней результатов.

Обсуждение результатов состоит из трех частей, которые соответствуют трем типам реакций, изученным в настоящей диссертационной работе. В каждой из этих частей описано детальное изучение влияния условий проведения синтеза и природы окислителя на выход продукта окислительного C-O сочетания, приведены результаты окислительного сочетания с участием разнообразных по структуре СН- и ОН-реагентов, а также экспериментов по изучению механизмов осуществленных реакций. Из текста обсуждения результатов можно сделать вывод о большом объеме проделанной работы. Материал изложен четко и логично.

В экспериментальной части достаточно подробно описаны все экспериментальные методики и методы исследования, охарактеризованы исходные соединения и продукты окислительного С-О сочетания.

Выводы четко сформулированы и отражают большой объем проведенной работы, новые разработанные процессы и механизмы обнаруженных и изученных реакций.

По теме диссертации автором опубликовано три статьи в престижных зарубежных журналах. Основные результаты неоднократно доложены на российских научных конференциях разного уровня. Содержание публикаций в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Автореферат представляет собой сжатое изложение результатов диссертационной работы Крылова И.Б. и полностью соответствует диссертации.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

Впервые осуществлено окислительное С-О кросс-сочетание β -дикетонров 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, выходы составляют до 92%. Результат необычен тем, что ранее Mn-содержащие окислители, в том числе $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ и перманганаты, применялись для более глубокого окисления оксимов с селективным образованием карбонильных соединений.

Разработан механизм одноэлектронного окисления соединений с $>\text{N-OH}$ группой в $>\text{N-O}^*$ радикалы с одновременным одноэлектронным окислением соединений с $-\text{CH}_2-$ группой в алкильные С-центрированные радикалы, которые неизбежно рекомбинируют с нитроксильными радикалами, реализуя окислительное С-О кросс-сочетание, выявлены оптимальные одноэлектронные окислители и условия процесса; осуществлен синтез

большого количества новых соединений с потенциальной биологической активностью.

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 $Mn(OAc)_3$ или системы $Co(OAc)_{2cat}/KMnO_4$, выходы 30–94%.

Предложен метод окислительного С-О сочетания алкиларенов и родственных соединений с N-гидроксифталимидом (NHPI) под действием церий (IV) аммоний нитрата (CAN) с получением O-замещенных NHPI. Особенностью реакции является двойная роль NHPI: из него под действием CAN образуется фталимид-N-оксильный радикал (PINO), который затем отрывает атом водорода из бензильного положения с образованием C-центрированного радикала. Целевой продукт окислительного сочетания образуется преимущественно путем рекомбинации PINO с C-центрированным радикалом. Таким образом, NHPI служит медиатором радикального процесса и реагентом для радикального сочетания.

Большинство продуктов сочетания, полученных в настоящей работе, являются новыми; по структуре они близки к ряду веществ с широким спектром биологической активности, в том числе антипаразитарной, антимикробной и противовирусной.

Обоснованность и достоверность выводов

Выводы из диссертационной работы, приведенные в заключении, соответствуют полученным результатам, являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Строение синтезированных продуктов надежно установлено современными физико-химическими методами анализа, приведены данные 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии, в том числе

высокого разрешения и ИК спектроскопии. Строение одного из представителей синтезированного структурного ряда продуктов С-О сочетания подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Предполагаемые механизмы обнаруженных процессов сочетания подтверждены дополнительными экспериментами, в том числе с применением спектроскопии ЭПР для наблюдения свободно-радикальных интермедиатов, N-оксильных радикалов.

Замечания по работе

1. В диссертации использованы в качестве одноэлектронных окислителей разнообразные соединения переходных металлов и их комбинации с пероксидами и кислородом. Но в большой по объему и охвату катализаторов работе приводятся, в основном, конечные данные по выходам целевого продукта С-О сочетания, без анализа роли природы катализатора в каждой конкретной реакции, сравнительной скорости окисления каждого компонента и влияния катализатора на последующую судьбу продуктов сочетания.
2. В работе не приводится анализ побочных продуктов С-О сочетания, который бы, возможно, прояснил пути превращения нитроксильных радикалов, образующихся в ходе реакции.
3. В диссертации приведены примеры, показывающие, что время введения окислителя в реакционную смесь существенно для выходов целевого продукта, но отсутствует анализ влияния времени осуществления всего процесса и температуры на конверсию исходных реагентов и выход целевого продукта.

Однако, указанные замечания являются скорее пожеланиями и не затрагивают существа диссертационной работы Крылова И.Б., не снижают ее общую высокую положительную оценку.

Автор выполнил значительное по объему оригинальное исследование. Полученные результаты детально проанализированы и обобщены.

Опубликованные работы и автореферат полностью отражают содержание диссертации.

Заключение по работе

Таким образом, диссертационная работа И. Б. Крылова по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор, Крылов Игорь Борисович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия.

Диссертационная работа обсуждена и одобрена на коллоквиуме лаборатории жидкофазного окисления ИХФ РАН (протокол №7 от 23.10.2014).

Ф.И.О. составителя:

О.Т.

д.х.н., проф. Касаикина Ольга
Тарасовна

Почтовый адрес:

119991, г. Москва, ул. Косыгина, 4

Телефон:

+7-495-939-74-04

Адрес электронной
почты:

kasaikina@chph.ras.ru

Наименование
организации:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт химической физики
им. Н. Н. Семенова Российской академии наук
(ИХФ РАН)

Должность:

Зав. лабораторией жидкофазного окисления

Подпись Касаикиной О. Т. заверяю

Ученый секретарь ИХФ РАН

к.х.н. Л.Н. Ефремова

О.Т.

