

Сведения об официальном оппоненте

1. Ф.И.О. оппонента: **Кочетков Константин Александрович**
2. Ученая степень и наименование отрасли науки: **доктор химических наук (02.00.03, органическая химия)**
3. Список публикаций по теме диссертации за последние 5 лет (не более 15):
 - 3.1. Magdesieva, T. V. Electrochemically Deprotonated Chiral Nickel(II) Glycinate in Stereoselective Nucleophilic Addition to Michael Acceptors: Advantages and Limitations / T. V. Magdesieva, O. A. Levitskiy, Y. K. Grishin, A. A. Ambartsumyan, M. A. Kiskin, A. V. Churakov, K. K. Babievsky, K. A. Kochetkov // *Organometallics*. - **2014**. - Vol. 33. - Issue 18. - P. 4629-4638.
 - 3.2. Magdesieva, T. V. Chiral Nickel(II) Binuclear Complexes: Targeted Diastereoselective Electrosynthesis / T. V. Magdesieva, O. A. Levitskiy, Y. K. Grishin, A. A. Ambartsumyan, K. A. Paseshnichenko, N. G. Kolotyorkina, K. A. Kochetkov // *Organometallics*. - **2014**. - Vol. 33. - Issue 18. - P. 4639-4654.
 - 3.3. Ambartsumyan, A. A. Iron pentacarbonyl, efficient promoter of aromatic compounds alkylation with bromoadamantane / A. A. Ambartsumyan, T. T. Vasil'eva, O. V. Chakhovskaya, N. E. Mysova, K. A. Kochetkov // *Russ. J. Org. Chem.* - **2014**. - Vol. 50. - Issue 5. - P. 752-754.
 - 3.4. Ambartsumyan, A. A. Diarylphosphoryl-containing β -Diketones: Methods of synthesis and transformation into pyrazoles / A. A. Ambartsumyan, L. A. Sviridova, N. I. Vorozhtsov, E. I. Goryunov, G. V. Bodrin, I. B. Goryunova, A. B. Uryupin, T. T. Vasil'eva, O. V. Chakhovskaya, K. A. Kochetkov, E. E. Nifant'ev // *Doklady Chemistry*. - **2013**. - Vol. 448. - Issue 2. - P. 35-38.
 - 3.5. Ambartsumyan, A. A. Transformations of 4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde under the action of $\text{Fe}(\text{CO})_5$ / A. A. Ambartsumyan, T. T. Vasil'eva, O. V. Chakhovskaya, N. E. Mysova, V. A. Tuskaev, V. N. Khrustalev, K. A. Kochetkov // *Russ. J. Org. Chem.* - **2012**. - Vol. 48. - Issue 3. - P. 451-455.
 - 3.6. Gorunova, O. N. Asymmetric synthesis and absolute configuration of a planar chiral phosphapalladacycle with a ferrocenyl framework // O. N. Gorunova, M. V. Livantsov, Y. K. Grishin, N. A. Kataeva, K. A. Kochetkov, A. V. Churakov, L. G. Kuz'mina, V. V. Dunina // *Polyhedron*. - **2012**. - Vol. 31. - Issue 1. - P. 37-43.
 - 3.7. Gorunova, O. N. Efficient catalysis of the Suzuki-Miyaura reaction under mild conditions with cyclopalladated N,N-dimethylaminomethylferrocene / O. N. Gorunova, P. A. Zykov, M. V. Livantsov, K. A. Kochetkov, Yu. K. Grishin, V. V. Dunina // *Russ. Chem. Bull.* - **2010**. - Vol. 59. - Issue 9. - P. 1840-1842.
4. Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва: **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук**
5. Занимаемая должность: **заведующий Лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений**

ОТЗЫВ

официального оппонента

диссертационной работы Крылова Игоря Борисовича:

«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

В последние годы реакция окислительного кросс-сочетания, т.е. объединение двух молекул одного или разных веществ с отщеплением по атому водорода от каждой из них, интенсивно изучаются, поскольку они приводят, как правило, к уменьшению количества стадий и отвечают современным экологическим требованиям. Это, конечно, не касается окислительного С-С кросс-сочетания, ставшего сейчас, одним из наиболее типичных апробированных методов синтетической органической химии. В тоже время как это обычно бывает как в химии, так и в жизни, также практически важные и востребованные, но более сложные для исследования процессы окислительного С-О сочетания оказались менее изученными. При этом пока ограничен не только круг используемых С- и О-реагентов этой реакции и отработанных методик, но и неизвестны детали механизма большинства уже изученных примеров. Поэтому обсуждаемая и разрабатываемая тема диссертационной работы, направленная на изучение использования различных производных гидроксиламина в качестве О-реагентов окислительного С-О сочетания является чрезвычайно актуальной. К тому же ключевой фрагмент гидроксиламина можно отнести к фармакофорному, поскольку он найден в целом ряде биологически активных соединений.

Сейчас, когда вопросы экологии приобретают все большее значение при определении наиболее рациональных методов получения ценных физиологически активных препаратов, детальное исследование факторов влияющих на эффективность синтеза приобретает решающее значение. Однако для того, чтобы это стало реальностью, необходима огромная подготовительная работа по получению и изучению этих принципиально новых экологичных подходов.

Диссертация Крылова состоит из трех глав: литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждения. Изложение работы завершают шесть выводов и список использованной литературы (389 ссылок). Представленный весьма обширный текст диссертации (205 страниц) содержит большой и удобный для использования и анализа иллюстрационный материал (17 таблиц и 87 схем). Примечательно, что только 4 ссылки относятся к отечественным авторам, что говорит не только о сужении отечественных исследований в данной важной области в последние десятилетия, но и актуальности и своевременности предпринятой диссертантом работы.

Описанию результатов собственных исследований в диссертации традиционно предпослан литературный обзор, охватывающий 211 ссылок на работы преимущественно последнего десятилетия. В обзоре довольно логично впервые представлены известные данные о реакции, которую автор определил как сочетание СН- и ОН-реагентов, причем систематизация материала определялась в первую очередь природой С-реагента, а также по используемому типу окислительной системы, поскольку различные по структуре ОН-реагенты вступают обычно в однотипные реакции С-О-сочетания.

Вначале автор рассматривает С-реагенты с направляющими группа в реакции С-О-сочетания, затем последовательно, альдегиды и спирты, кетоны и 1,3-дикарбонильные соединения. Далее рассматриваются возможности использования соединений с аллильным, пропаргильным и бензильным фрагментом в реакции С-О сочетания, и, наконец, применение простых эфиров, аминов и амидов. В отдельном разделе представлено взаимодействие СН-реагентов со стабильными О-радикалами, которое проходит сходным образом с изученными в работе процессами.

Самое главное, что анализ литературных данных позволяет автору выявить тот круг реагентов, использование которых представляет интерес с точки зрения разработки новых методов окислительного С-О сочетания. Весьма ценно, что И. Б. Крылов не только перечисляет известные методы такого кросс-сочетания, но именно анализирует результат, критически рассматривая возможность их дальнейшего использования, приходя к выводу о перспективе применения в дальнейшем лишь ранее единично используемых производных гидроксилamina, от которых можно ожидать существенного расширения возможностей метода. Крылов резюмирует, что имеющиеся литературные данные об анализируемой реакции указывают об отсутствии четких сведений относительно механизма превращений, о необходимости разработке новых методов, основанных на безопасных окислителях, более мягких условиях реакций и уменьшения времени их протекания, о необходимости осуществления сочетания без использования избытка тех или иных реагентов.

Обзор достаточно подробен, критичен и, несомненно, отвечает своему назначению. Его структура облегчает чтение и оценку основной главы диссертации, помогает понять формулирование целей исследований автора, мотивацию выбранных направлений приложения усилий, степень новизны предлагаемых решений. Обзор завершает постановка задачи, демонстрирующая оригинальность выбранного диссертантом подхода и перспективность данного исследования.

Химическая новизна диссертационной работы И. Б. Крылова не вызывает сомнений. В ходе данного исследования, в частности, впервые разработана процедура окислительного кросс-сочетания β -дикарбонильных соединений и их гетероаналогов с оксимами, предложен метод окислительного С-О сочетания алкиларенов с N-гидроксифталимидом.

Безусловным достоинством работы является **тщательное доказательство строения** полученных веществ, которые во многих случаях являются рацемическими соединениями. Таким образом, создана синтетическая база для получения данных соединений в дальнейшем в оптически чистом виде. Строение полученных соединений во всех случаях устанавливалась на основании совокупности элементного

анализа и спектральных характеристик, в первую очередь, ЯМР ^1H , ^{13}C , а также масс-спектров высокого разрешения.

Основная **практическая значимость** полученных в данной диссертационной работе результатов состоит в расширении представления об роли окислительного С-О сочетания в органической химии, разработке простых препаративных методов получения веществ, многие из которых по структуре близки к веществам с широким спектром биологической активности.

Глава обсуждения результатов состоит из нескольких взаимосвязанных основных частей.

Вначале подробно рассмотрено окислительное сочетание оксимов с β -дикарбонильными соединениями, где получен ряд парадоксальных результатов, – это высокие в большинстве случаев выходы продуктов сочетания, необычные при образовании иминоксильных радикалов, обычно приводящих к сложной смеси продуктов, – это применение для сочетания таких сильных окислителей как KMnO_4 , не приводящих к обычному в таких случаях более глубокому окислению, – это явная зависимость результатов реакции от размера частиц данного кристаллического окислителя. Весьма важен для определения механизма процесса и факт установления методом ЭПР промежуточного образования иминоксильных радикалов, а также наличие одноэлектронного окисления дикарбонильных соединений, которое, вероятно, проходит при участии металла. *Однако для более строгого доказательства наличия такого одноэлектронного окисления в процессе реакции необходимо было привлечь данные о поведении данных соединений (С-реагентов) в условиях электрохимического окисления.*

В следующем разделе обсуждены результаты окислительного сочетания N-гидроксиимидов и N-гидроксиамидов с дикарбонильными соединениями и их аналогами. Под действием окислителей из данных ОН-реагентов образуются нитроксильные радикалы, что подтверждено методом ЭПР. Данные радикалы по подобной схеме сочетаются с СН-реагентами, причем наиболее эффективным среди N-гидроксиимидов и N-гидроксиамидов показал себя N-гидроксифталимид за счет сочетания относительной стабильности и высокой активности промежуточно

образующегося фталимид N-оксильного радикала. Именно поэтому в дальнейшем Крылову удалось осуществить взаимодействие этого радикала с менее реакционноспособными алкиларенами и родственными соединениями. Именно этот результат является одним из самых неожиданных в диссертационной работе и, в дальнейшем, несомненно, может быть широко использован. Очень ценно в практическом смысле для дальнейших исследований, что большинство полученных веществ потенциально можно отнести к веществам медицинского назначения.

Можно отметить и очевидные перспективы дальнейшего развития данной диссертационной работы. Так, достаточно интересно расширить круг используемых алкиларенов на их гетероциклические аналоги, осуществить попытки расщепления полученных рацемических соединений на отдельные стереомеры.

Очень важно, что все разработанные в результате проведенного исследования синтезы продуктов С-О сочетания легко поддаются масштабированию, что делает их доступными в достаточных количествах для изучения потенциальных фармакологических и терапевтических свойств, а также для дальнейших химических модификаций.

Экспериментальный раздел диссертации показывает большой объем работы, проведенной автором, тщательность исполнения им химического эксперимента. Четкость и полнота изложения материала соответствуют и этому разделу диссертации. Здесь весьма обстоятельно изложены использованные экспериментальные методы, причем, что весьма удобно для дальнейшего практического применения, они тесно соотносятся к приведенным в обсуждении результатов основным таблицам 9-16. Подробно рассмотрено проведенное исследование реакционной смеси методом ЭПР, а также дополнительный эксперимент по установлению механизма образования продукта С-О сочетания. Эта глава свидетельствует о хороших экспериментальных навыках автора, высоком уровне проводимых исследований и подтверждает достоверность результатов диссертационной работы.

Принципиальных недостатков в диссертационной работе Игоря Борисовича нет. Можно высказать лишь несколько замечаний непринципиального характера и

ограничиться указанием на некоторые недостатки письменного представления материала.

Естественным пожеланием диссертанту будет, чтобы полученные результаты явились лишь начальным этапом работ по изучению широкого круга субстратов, в частности, изопропильных производных аренов и гетероциклических аналогов алкилариллов. Можно отметить, что во многих примерах образуются новые вещества с асимметрическим центром при четвертичном атоме углерода, т.е. отличающиеся особой устойчивостью к рацемизации. Поскольку диссертант указывал на возможное биологическое использование данных соединений следует учесть, что задачу разделения энантиомеров необходимо решить прежде чем думать об их возможном биологическом применении. Можно отметить, что согласно предложенной на стр.101 стр. схеме процесса, добавка к реакционной смеси, скажем, хиральных лигандов за счет комплексообразования с ионом металла, выступающего в качестве окислителя, будет приводить к избытку одного из энантиомеров. И, конечно, при обсуждении механизма реакции желательно привлечь данные о поведении данных соединений (С-реагентов) в условиях электрохимического окисления.

В диссертации встречаются неточности, замечены опечатки: растворилель (стр.71), фанантролин (стр.76), растовритель (стр.82) смести (стр.157).

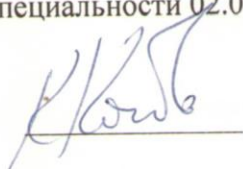
Совершенно очевидно, что эти замечания, в основном, относятся к форме написания диссертационного труда, а не к существу полученных результатов. Диссертационная работа Крылова является прекрасным квалификационным и законченным научным исследованием, приведшим к важным научным результатам, достоверность которых не вызывает сомнений. Выводы убедительны и хорошо обоснованы. Автореферат и научные публикации автора полностью отражают основное содержание диссертации. Результаты диссертационной работы не только опубликованы в международных журналах, но и представлены на ведущих мировых конференциях по органической химии.

Полученные И. Б. Крыловым результаты вносят существенный вклад в область окислительного кросс-сочетания. Они, безусловно, нашли признание и получат дальнейшее применение и развитие в работах многочисленных коллективов химиков,

дальнейшее применение и развитие в работах многочисленных коллективов химиков, занимающихся вопросами кросс-сочетания. Естественным пожеланием диссертанту будет дальнейшее развитие успеха на созданном им столь перспективном поле деятельности.

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.

Ф.И.О. составителя:



д.х.н. Кочетков Константин
Александрович

Почтовый адрес:

119991, г. Москва, ул. Вавилова, 28

Телефон:

8-499-135-50-33

Адрес электронной
почты:

const@ineos.ac.ru

Наименование
организации:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт
элементоорганических соединений им.
А. Н. Несмеянова Российской академии
наук

Должность:

Заведующий лаборатории
гомолитических реакций
элементоорганических соединений

Подпись Кочеткова К.А. заверяю
Нач. отдела кадров ИНЭОС РАН
20.10.2014



/И. С. Овченкова/