

Директору Федерального
государственного учреждения науки
Института органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН
академику М.П. Егорову

Я, Кочетков Константин Александрович, согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Жмурова Петра Александровича на тему *«Циклические эфиры α -азидооксимов – новые синтоны для синтеза несимметричных 1,2-диаминов»*, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при Федеральном государственном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Д.х.н., заведующий лабораторией
гомолитических реакций элементоорганических
соединений ИНЭОС РАН

Кочетков К.А.

Подпись К.А. Кочеткова заверено,
Ученый секретарь ИНЭОС РАН
Доктор химических наук,



Любимов С.Е.

Сведения об официальных оппонентах

1. ФИО оппонента: Кочетков Константин Александрович

2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация: д.х.н. (специальности № 02.00.03 органическая химия)

3. список публикаций оппонента:

1. Levitskiy O. A., Grishin Y. K., Semivrazhskaya O. O., Ambartsumyan A. A., Kochetkov K. A., Magdesieva T. V., "Individual (f,t A)- and (f,t C)-Fullerene-Based Nickel(II) Glycinates: Protected Chiral Amino Acids Directly Linked to a Chiral π -Electron System» // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2017. – Т. 56. – №. 10. – С. 2704-2708.

2. M. M. Vorobyev, L. V. Kovalenko, A. V. Kalistratova, M. S. Oshchepkov, K. A. Kochetkov, E. H. Mammadbeyli, Phytoactive compounds encapsulated in micelles of vinylimidazole–vinylcaprolactame copolymer. // *Processes of Petrochemistry and oil Refining*. 2017. – Т. 18. – №. 1. – С.18–23.

3. Y. A. Abdullayeva, V. M. Abbasova, A. H. Talybova, Z. Y. Tagizadea, K. A. Kochetkov, A. A. Marzouk, S. Z. Akhmadova, Synthesis and antimicrobial activity of tetrasubstituted imidazoles // *Processes of Petrochemistry and oil Refining*. 2017. – Т. 18. – №. 1. – С. 69–74.

4. Горунова О.Н., Гришин Ю.К., Ильин М.М., Кочетков К.А., Чураков А.В., Кузьмина Л.Г., Дунина В.В. Энантиоселективный катализ реакции Сузуки планарно-хиральными CN-палладациклами: конкуренция двух каталитических циклов// *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2017. – Т. 66. – №. 2. – С. 282-292.

5. Sadovoy A.V., Nikitina V.N., Rybakov V.B., Sviridova L.A., Kochetkov K.A. Reduction of 5-(indol-3-yl)pyrrolidin-2-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – Т. 52. – №. 1. – С. 21-24.

6. Galkina M.A., Bodrin G.V., Goryunov E.I., Goryunova I.B., Sherstneva A.S., Urmambetova J.S., Il'in M.M., Brel V.K., Kochetkov K.A., Kolotyorkina N.G. Regioselective aza-michael addition of azoles to 4-(diphenylphosphoryl)but-3-en-2-one // *Mendeleev Communications* – 2016. – Т. 26. – №. 1. – С. 75-76.
7. Галкина М.А., Бодрин Г.В., Горюнов Е.И., Горюнова И.Б., Амбарцумян А.А., Васильева Т.Т., Протопопова П.С., Сайфутярова А.Э., Урюпин А.Б., Брель В.К., Кочетков К.А. Аза-реакция Михаэля - эффективный метод синтеза первых представителей β -азагетарил- β -дифенилфосфорилалканонов // *Известия Академии наук. Серия химическая* – 2016. – №. 7. – С. 1855-1858.
8. Gorunova O.N., Khrustalev V.N., Kochetkov K.A., Novitskiy I.M., Grishin Y.K., Gloriov I.P., Roznyatovsky V.A., Dunina V.V. Determination of the absolute configuration of *cis*-palladacycles by $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ nmr spectroscopy using (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyloxydiphenylphosphine as the chiral derivatizing agent: efficient chirality transfer in phosphinite adducts // *Organometallics* – 2016. – Т. 35. – №. 2. – С. 75-90.
9. Galkina, M.A., Bodrin, G.V., Goryunov, E.I., Goryunova, I.B., Sherstneva, A.S., Urmambetova, J.S., Kolotyorkina, N.G., Il'in, M.M., Brel, V.K. and Kochetkov, K.A., 2016. Regioselective aza-Michael addition of azoles to 4-(diphenylphosphoryl) but-3-en-2-one // *Mendeleev Communications* – 2016 – Т. 26 – №1 – С.75-76.
10. Kochetkov, K.A., Abbasov, V.M., Sviridova, L.A., Protopopova, P.S., Talybov, G.M. and Mamedbeyli, E.G., efficient synthesis of physiologically active substances // *processes of petrochemistry and oil refining* – 2016. – Т. 17 – №3 – С.182-193.
11. Sadovoy, A. V., Nikitina, V. N., Rybakov, V. B., Kochetkov, K. A., Sviridova, L. A. Reduction of 5-(indol-3-yl) pyrrolidin-2-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – Т. 52. – №. 1. – С. 21-24.
12. Magdesieva, T.V., Levitskiy, O.A., Grishin, Y.K., Ambartsumyan, A.A. and Kochetkov, K.A., New binuclear Ni (II)-glycinate homologues: electrochemically distinguishable diastereomers. // *Electrochimica Acta* – 2015. – Т. 179. – С. 263-275.

13. Gorunova ON, Novitskiy IM, Livantsov MV, Grishin YK, Kochetkov KA, Dunina VV. Enantiopurity determination of CN-palladacycles using ³¹P-NMR spectroscopy with (1R, 2S, 5R)-menthyloxydiphenylphosphine as chiral derivatizing agent. // Journal of Organometallic Chemistry. – 2015. – Т. 64. – №5 – С. 96-104.

14. Magdesieva, T. V., Levitskiy, O. A., Grishin, Y. K., Ambartsumyan, A. A., Kiskin, M. A., Churakov, A. V., Kochetkov, K. A. Electrochemically Deprotonated Chiral Nickel (II) Glycinate in Stereoselective Nucleophilic Addition to Michael Acceptors: Advantages and Limitations //Organometallics. – 2014. – Т. 33. – №. 18. – С. 4629-4638.

15. Magdesieva, T. V., Levitskiy, O. A., Grishin, Y. K., Ambartsumyan, A. A., Paseshnichenko, K. A., Kolotyrkina, N. G., Kochetkov, K. A. Chiral Nickel (II) Binuclear Complexes: Targeted Diastereoselective Electrosynthesis //Organometallics. – 2014. – Т. 33. – №. 18. – С. 4639-4654.

4. полное наименование организации, являющееся 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

Д.х.н., заведующий лабораторией
гомомолитических реакций элементоорганических
соединений ИНЭОС РАН

Кочетков К.А.

Подпись К.А. Кочеткова заверяю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН
Доктор химических наук,



Любимов С.Е.

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе

Жмурова Петра Александровича: «Циклические эфиры α -азидооксимов – новые синтоны для синтеза несимметричных 1,2-диаминов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

В области направленного синтеза физиологически активных соединений задачи «хирализации» занимают исключительное место. В настоящее время практически любой тотальный синтез биологически важных молекул не обходится без ключевых стадий, включающих получение отдельных стереомеров. Это важно для получения разнообразных лекарственных препаратов, в том числе весьма распространенных, содержащих фрагмент 1,2-диаминов. Разработка новых подходов к получению дешевых эффективных синтонов с целью использования в синтезе включая и асимметрический, одна из важнейших задач современной органической химии. В последнее время наблюдается все возрастающий интерес к развитию методологии получения замещенных диаминов, полиаминов и гидроксидиаминов, которая включает множество органокаталитических подходов. Однако, к началу исследований, проведенных в данной диссертационной работе, несмотря на большое число синтетических методов получения соединений этого типа, отсутствовали данные о целом ряде индукторов хиральности с фрагментами несимметричных вицинальных диаминов.

Именно на пути трансформации циклических эфиров α -азидооксимов в эти диамины, где легко можно использовать научный багаж в области тонкого органического синтеза, автору удалось показать возможность селективного получения широкого круга перспективных для дальнейшего использования синтонов традиционными хорошо известными подходами классической органической химии с привлечением простых доступных веществ. В условиях имеющейся отечественной и

международной конкуренции ему удалось разработать целый ряд новых, в значительной мере оригинальных и перспективных веществ и процессов. В диссертации он сгруппировал их в нескольких разделах обсуждения результатов, где вначале рассмотрены подходы к синтезу новых циклических эфиров α -азидооксимов и их применение в следующей последовательности:

- синтез исходных циклических нитронатов и их трансформация в N-бис(окси)енамины,
- изучение присоединения азиданиона к N-бис(окси)енаминам и его механизм,
- синтез циклических эфиров α -азидооксимов через циклические эфиры α -галогеноксимов и механизм этого превращения,
- восстановление пяти и шестичленных циклических эфиров α -азидооксимов,
- синтез несимметрично замещенных диаминов.

В заключительном разделе рассмотрен проведенный автором вначале рацемический, а затем и стереоселективный синтез хирального замещенного пирролоизоксазолона.

Объединяющим началом для этих направлений является использование П. А. Жмуровым различных циклических O-алкил нитронатов, которые в настоящее время уже доступны в диастерео- и энантиомерно-чистом виде, что как показал автор, открывает широкие возможности для получения ценных хиральных физиологически активных соединений. Несомненным достоинством работы является богатый иллюстративный материал в виде многочисленных схем и рисунков, что существенно облегчает восприятие и анализ полученных диссертантом результатов.

Диссертационная работа достаточно велика по объему, превышает средний статистический размер и изложена на 190 страницах машинописного текста, содержит 160 схем, 17 таблиц, 8 рисунков и состоит из введения, трех частей (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов. Список цитируемой литературы обширен и включает 182 наименования. Примечательно, что только пятнадцать ссылок относятся к отечественным авторам (более того,

сотрудников ИОХа), что говорит не только о необходимости расширения отечественных исследований в данной важной области, но и актуальности и своевременности предпринятой диссертантом работы.

Диссертация начинается с введения, где сформулирована актуальность работы, её цель, научная новизна и практическая значимость, а также кратко рассматривается место данной работы в ряду других современных исследований по стереоселективному синтезу биологически активных производных 1,2-диаминов.

Описанию результатов собственных исследований в диссертации традиционно предпослан литературный обзор, охватывающий 148 ссылок на работы преимущественно последнего десятилетия. Он посвящён развитию методологии сопряженного присоединения азидов к активированным алкенам, где последовательно рассмотрены диастерео- и энантиоселективные реакции сопряженного присоединения азидов, примеры радикального присоединения к ненасыщенным карбонильным соединениям, производным углеводов, нитро и нитрозоалкенам, хинонам, алленоатам и др. с образованием связи C — N и некоторые другие родственные примеры. Особое внимание уделено применению данной ключевой для диссертанта реакции в синтезе различных классов физиологически активных веществ.

Хорошее знание автором текущей литературы в данной области позволило логично объединить материал по основным разделам, которые оптимально соответствуют разделам диссертации, и по той же причине литературный обзор получился последовательным и цельным. Обзор достаточно, возможно даже излишне подробен, но недостаточно критичен, хотя, несомненно, его структура облегчает чтение и оценку основной главы диссертации, помогает понять формулирование целей исследований автора, степень новизны предлагаемых практических решений. В обзоре сбалансировано, рассмотрены как классические работы более чем десятилетней давности, так и свежие оригинальные работы по изучаемому направлению. Имеется и короткое емкое заключение демонстрирующее

оригинальность выбранного диссертантом подхода и перспективность данного исследования. *Единственно, по моему мнению, в данном обзоре не хватает авторской сравнительной оценки имеющихся экспериментальных подходов к получению азидов.*

В разделе «Обсуждение результатов» представлены результаты собственной работы Петра Александровича над поставленной задачей. Оно состоит из нескольких основных глав, первая из которых посвящена разработке подходов к синтезу α -азидооксимов. Она включает синтез исходных циклических нитронатов и их трансформацию в N-бис(окси)енамины, изучение присоединения к ним азид-иона, разработку альтернативной методики синтеза этих соединений через промежуточное получение циклических эфиров α -галогеноксимов. При этом автор детально обсуждает предполагаемые механизмы данных превращений. В главе 2 рассмотрены результаты селективного двухстадийного восстановления пяти и шестичленных циклических α -азидооксимов до вицинальных диаминов, а в заключительной третьей главе реализована успешная апробация предложенной им методологии синтеза диаминов на примере рацемического, а затем и стереоселективного синтеза обоих энантиомеров ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4B.

Экспериментальная часть содержит методики синтеза полупродуктов, проведения новых реакций. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Данный раздел диссертации показывает большой объем работы, проведенной автором, его аккуратность и тщательность исполнения химического эксперимента. Стоит отметить привлечение комплекса современных инструментальных методов анализа для установления строения полученных соединений и обоснования сделанных выводов. Приведены детальные данные ^1H , ^{13}C , ^{29}Si ЯМР спектроскопии, в том числе с привлечением корреляционных методик, Фурье-ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии. Энантиомерная чистота ряда продуктов определена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на

хиральной колонке и контролировалась определением значений угла вращения плоскости поляризации света для отдельных стереомеров.

Выводы в полной мере отражают результаты, полученные в рамках выполнения диссертационной работы.

Химическая новизна диссертационной работы П. А. Жмурова не вызывает сомнений.

В данной работе найдены условия оптимального присоединения азид-иона к циклическим N-алкокси-N-силоксиенаминам при промотировании катионами металлов, обнаружено и использовано влияние природы катиона на региоселективность нуклеофильного присоединения. Разработан и альтернативный путь синтеза циклических эфиров α -азидоксимов из соответствующих нитронатов с промежуточным выделением эфиров α -галогеноксимов. Здесь была изящно решена проблема эпимеризации ацетального центра в шестичленных бис(окси)енаминах использованием триметилсилилбромидов вместо бромидов металлов. Диссертант освоил и применил в работе разнообразные синтетические приемы получения азидоксимов, изучил закономерности этих процессов, предложил разумный механизм. Успешно решена и следующая непростая задача — осуществлено контролируемое двухстадийное селективное восстановление полученных азидоксимов, основанная на селективном восстановлении азидо-группы и оксазинового фрагмента. Причем показано, что восстановление можно проводить полностью до диамина, либо затрагивать только азидную группу. Успешная игра с защитными группами позволила автору селективно модифицировать, например, путем восстановительного аминирования, каждую из возникающих аминок групп.

Обретя богатый опыт по синтезу, анализу и использованию сложных по строению полифункциональных соединений, Жмуров пошел на дальнейший необходимый, но часто отсутствующий в современных работах шаг, связанный с проведением сравнительной оценки эффективности разработанного им подхода на сложных физиологически активных соединениях с несколькими хиральными

центрами. т.е. проведением стереоселективного синтеза практически важного вещества – хирального диамина. Для этого вначале был проведен синтез рацемического диамина, причем в виде одного диастереомера, исходя из доступного изованилина в 8 стадий с хорошим общим выходом 11%. Затем был взят хиральный реагент – *транс*-2-фенилциклогексанол, доступный в виде двух энантиомеров, с каждым из которых данный цикл превращений проведен в стереоселективном режиме. Для этого успешно осуществлен ряд строго энантиоселективных реакций: [4+2]-циклоприсоединение хирального винилового эфира к нитроалкену, где из 4-х возможных стереомеров продукта получен только один и восстановление соединения, полученного после галогенирования и азидирования, приводящее также только к одному стереомеру. В результате разработанная диссертантом стратегия позволила осуществить стереоселективный синтез практически ценного соединения – обоих энантиомеров ингибитора фосфодиэстеразы определенного типа, что является серьезным научным и практическим достижением. Достаточно сказать, что соединение **12**, предшественник конечного диамина, буквально «нашпигованное» хиральными центрами – их 5, было получено в виде двух отдельных чистых энантиомеров (т.е. выделены 2 энантиомера из 32 теоретически возможных стереомеров). Получение именно двух стереомеров конечного диамина, исключительно важно, поскольку дальнейшие испытания показали, что один из них (–)-энантиомер на порядок активнее другого, что подтвердило ожидание автора, следуемое из результатов проведенного ранее молекулярного докинга. Правда в дальнейшем автору будет важно сравнить данные по и токсичности обеих энантиомеров, а также другие характеристики.

Принципиальных недостатков в диссертационной работе Петра Александровича нет. Кроме восхищения прекрасно проведенным тонким органическим синтезом, можно высказать лишь несколько пожеланий и отметить перспективы дальнейшего развития данной диссертационной работы. Так, кроме очевидного перехода к синтезу других экзотических вицинальных диаминов, получение

которых каталитическими методами недоступно, достаточно интересно попытаться несколько упростить предложенную диссертантом схему, проведя стереоселективно только одну из последних стадий. Так, возможно восстановление рацемического карбамата, которое проводилось натрийборциангидридом, попробовать провести стереоселективно, например, модифицировав его 1-2 молями недорогого (S)-пролина, или другой аминокислоты. Другая реальная возможность – провести стереоселективное расщепление рацемического диамина ацилазой или другим доступным ферментом.

Итак, поскольку оппонент не имеет серьезных претензий к выполненной работе, хотел бы ограничиться указанием на некоторые недостатки письменного представления материала, в основном связанные с путаницей в ряде ссылок на опубликованные работы и с обозначениями стереомеров. К сожалению, ссылки на большое количество работ в тексте диссертации (по крайней мере ссылки с 98 по 158) не совпадают в большинстве случаев со своими номерами, приведенными в списке литературы (они сдвинуты на единицу, т.е. им соответствуют номера 97 по 157), что первоначально существенно затруднило анализ диссертации. Неоднократно в разделе обсуждения результатов на схемах (например, на стр.120, схемы 43 и 44; стр 121, схемы 45 и 46) изображен один энантиомер, а под ним приведены значения для двух различных стереомеров. Такие обозначения необходимо оговаривать отдельно, например, следующим образом: (на схеме №№ для упрощения изображен только один из двух полученных стереомеров). На стр 30 - табл 2.7., а также в табл. 2.11. на стр 37, указаны данные энантиомерного избытка и для одного из опытов оно приведено как «- 21%», что понятно, но допустимо лишь для значений удельного вращения и является некорректным для значений ee. Нет объяснения в тексте почему для двух схожих исходных соединений **7d** и **7g** (таблица 2.8.) с одним и тем же катализатором при одинаковых условиях и химических выходах, получаются различные значения ee (63 и 85%, 47 и 68%), существенно б'ольшие для **7g**. В этих же экспериментах не были апробированы, к сожалению, и

другие растворители. Непонятным остается значения соотношения продуктов **38б** (4:1) и **38с** (2:1) приведенные на схеме 2.27., для соединений с одним хиральным центром. В следующей таблице 2.10. приведены значения *ee* 85% и *de* 95% для хирального катализатора **40б**, хотя в данном соединении только один хиральный центр. В схеме 2.29 и 2.31 приведены значения *ee* и *de* для целого ряда продуктов, но не указано, что значения *ee* относятся только к превалирующему диастереомеру. На стр 60 соотношение диастереомерных азидов **142** составляет 2:3, а на след стр. данное значение определено уже как 2,5:1.

В тоже время количество грамматических ошибок, опечаток и несогласований в диссертации для столь большого объема невелико: "слолбец", а не столбец; (см. стр. 14); с. 37 – "тиомечевина"; с. 39 слитно 3 строка сверху; "некоторое из которых" (с. 56); "алкалоиды проявляет" (с. 56); "алкоксинитренивый катиона" (с. 102); "дегидротацией" (с. 115); шестичленынных (с.77); рис 6 на стр.112, а должен быть рис.7. Можно отметить и ряд неудачных выражений – "очень высокие значения активности против клеток рака" (с. 53); "потенциальные подавители роста клеток" (с. 54). В названии раздела на стр.38 пропущено слово «ненасыщенные» карбонильные соединения и получается, что радикальное присоединение осуществляется по C=O связи. На стр. 77. упомянуты неприродные аминокислоты, которые можно получать из β -функционализированных нитрилов. Здесь, вероятно, имелись ввиду небелковые аминокислоты, поскольку природных аминокислот уже найдено около 1000 и обычно получают именно их.

Совершенно очевидно, что высказанные замечания относятся к форме написания диссертационного труда, и его изложению, а не к существу полученных результатов. Сделанные замечания, которые можно рассматривать как пожелания оппонента критического характера, не могут в целом повлиять на общую положительную оценку представленной к защите диссертационной работы. Она является законченным исследованием, а ее выводы не вызывают сомнений.

Использованные в работе новые оригинальные синтоны синтеза несимметричных 1,2-диаминов согласно высокорейтинговым публикациям стали благодаря диссертанту общепризнанными в химическом сообществе соединениями для получения ценных продуктов тонкого органического синтеза. Несмотря на ограниченность круга российских читателей диссертационной работы большое число публикаций Жмурова приведет, как можно надеяться, к более широкому использованию этих соединений в органическом и элементоорганическом синтезе.

В итоге можно констатировать, что поставленная перед автором цель работы – разработать способы получения циклических эфиров азидооксимов и изучить их потенциал для стереонаправленного получения биологически активных производных 1,2-диаминов, полностью выполнена. Результаты данного исследования оцениваются мною как достойный вклад в область азотсодержащих соединений, а также достойное подтверждение высокого мирового уровня работ института органической химии. В общем, рецензируемая диссертационная работа отличается идейной цельностью и тщательно выполненным большим экспериментальным объемом работы. Основные положения диссертации обоснованы, научная новизна работы также установлена. Автореферат и научные публикации автора отражают основное содержание диссертации.

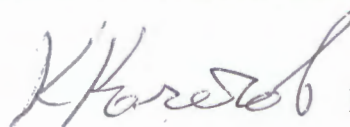
Результаты проведенного П. А. Жмуровым глубокого и выполненного на современном уровне исследования заслуживают отличной оценки. Они, безусловно, нашли признание и получат дальнейшее применение и развитие в работах химиков, занимающихся вопросами стереоселективного синтеза. Результаты исследования, безусловно, найдут применение в многочисленной среде химиков органического профиля, с диссертацией целесообразно ознакомить институты: ИОФХ им. А.Е. Арбузова, ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, НИОХ СО РАН, химфак МГУ и другие.

На основании всего вышеизложенного можно утверждать, что по актуальности, новизне и важности полученных результатов и выводов, их достоверности и доказательности, диссертационная работа П. А. Жмурова «Циклические эфиры α -

азидооксимов – новые синтоны для синтеза несимметричных 1,2-диаминов» соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (раздел II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор, Жмуров Петр Александрович, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08-элементоорганическая химия.

Официальный оппонент,
заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН),

доктор химических наук



К. А. Кочетков

119991, ГСП-1, Москва, В-334, Ул. Вавилова, 28

тел. раб. (499) 135-50-33; факс: (499) 135-50-85;

E-mail: const@ineos.ac.ru

1 ноября 2017 г.

Подпись д.х.н. К.А.Кочеткова заверено

Ученый секретарь ИНЭОС РАН

доктор химических наук



С. Е. Любимов