

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН
академику
Егорову Михаилу Петровичу

Я, Куткин Александр Валерьевич, доктор химических наук, заместитель генерального директора по инновационному развитию Государственного научно-исследовательского института органической химии и технологии согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Павельева Станислава Алексеевича на тему **«Введение имин- и имид-N-оксильных радикалов в практику органического синтеза: окислительное C-O сочетание»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.13 – Органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

д.х.н., заместитель генерального директора
по инновационному развитию ГосНИИОХТ

А.В. Куткин

Подпись заместителя генерального директора
ФГУП «ГосНИИОХТ» по инновационному развитию
А.В. Куткина **ЗАВЕРЯЮ**

Ученый секретарь ФГУП «ГосНИИОХТ»,
кандидат химических наук



Т.А. Высоцкая

Сведения об официальном оппоненте

1. ФИО оппонента: Куткин Александр Валерьевич

2. Ученая степень: доктор химических наук

3. Специальность: 05.17.04 — Технология органических веществ

4. Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:

4.1. Khromova N. Y., Malekin S. I., Kutkin A. V., Kondrat'Ev V. B. New promising methods of synthesis of pyridinecarbothioamides // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Т. 85, № 10. – С. 2295-2298.

4.2. Khromova N. Y., Fedorov M. M., Malekin S. I., Kutkin A. V. Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles containing an amino group // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Т. 52, № 10. – С. 1490-1495.

4.3. Kondrat'ev V. A., Yudina I. A., Kutkin A. V., Novikova I. V., Novikov R. I., Smirnova Z. V. Preparative method of synthesis of 1-(halomethyl)-(\pm)-3-quinuclidinol halides // Russian Journal of General Chemistry. – 2016. – Т. 86, № 9. – С. 2135-2137.

4.4. Технология очистки фталоцианина безметалльного / Жидков М.Е., Куткин А.В., Костикова Н.А., Корольков М.В., Глухан Е.Н. // В сб.: Актуальные научные и научно-технические проблемы обеспечения химической безопасности России. Москва, 08-09 июня 2016 г.: Мат-лы III Российской конф. с междунар. уч. – Киров: Международный центр научно-исследовательских проектов, 2016. – С. 117.

4.5. Синтез растворимых в воде экологически безопасных фтортензидов и их трибологические свойства / Хохлов С.С., Куткин А.В., Рошин А.В. // В сб.: Актуальные научные и научно-технические проблемы обеспечения химической безопасности России. Москва, 08-09 июня 2016 г.: Мат-лы III Российской конф.

с междунар. уч. – Киров: Международный центр научно-исследовательских проектов, 2016. – С. 132.

4.6. Zhidkov M. E., Kutkin A. V., Fetisova E. N., Zverev D. M., Zараeva N. V., Gorokhov V. V., Chubarova O. V. Synthesis of new 1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one derivatives // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Т. 53, № 4. – С. 592-598.

4.7. Ostrikov V. V., Sazonov S. N., Safonov V. V., Roshchin A. V., Khokhlov S. S., Kutkin A. V., Balabanov V. I. Study of the Mechanism of the Transformation and Transfer of Contact Layers in the Lubricating Medium–Surface Tribopair System // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 336-342.

5. Полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва: Государственный научный центр Российской Федерации федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»).

6. Должность оппонента: заместитель генерального директора по инновационному развитию.

д.х.н., заместитель генерального директора
по инновационному развитию ГосНИИОХТ

А.В. Куткин

Подпись заместителя генерального директора
ФГУП «ГосНИИОХТ» по инновационному развитию
А.В. Куткина **ЗАВЕРЯЮ**

Ученый секретарь ФГУП «ГосНИИОХТ»,
кандидат химических наук



Т.А. Высоцкая



Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральное государственное унитарное предприятие
«Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»)

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Павельева Станислава Алексеевича
«Введение имин- и имид-*N*-оксильных радикалов в практику органического синтеза: окислительное С-О сочетание», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия

1. Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Павельева Станислава Алексеевича посвящена созданию новых синтетических подходов к образованию связи углерод-кислород с использованием *N*-оксильных радикалов. Необходимость поисков таких подходов для практической реализации окислительного сочетания является одним из приоритетных направлений современного органического синтеза. В свою очередь, один из перспективных подходов к проведению такого окислительного сочетания основывается на генерировании и присоединении свободных радикалов. Однако реакции с образованием связи С-О, включая окислительное С-О сочетания с участием *O*-радикалов, мало применяются в синтетической органической химии из-за протекания разнообразных побочных процессов окисления и, кроме этого, нестабильностью *O*-радикалов. В представленной диссертационной работе в качестве *O*-компонентов для окислительного С-О сочетания автором предложено использовать долгоживущие *O*-центрированные *N*-оксильные радикалы, образующиеся из доступных *N*-гидроксисоединений.

Представленная квалификационная работа связана с новой областью применения *N*-оксильных радикалов в практике органического синтеза и является весьма актуальной задачей, направленной в целом на решение научной задачи, имеющей значение для развития органической химии.

2. Краткая характеристика диссертации

Диссертация состоит из введения, 4-х глав, выводов и списка литературы. Общий объем работы составляет 247 страниц, включает 166 схем, 16 рис., 22 табл., список литературы из 353 наименований.

Во введении (с. 5-8) обоснована актуальность проблемы, сформулированы основная цель и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе (с. 9-55) обобщены литературные данные по получению, свойствам и применению в органическом синтезе имин-*N*-оксильных радикалов.

Обзор литературы показывает, что количество публикаций по использованию реакций с участием имин-N-оксильных радикалов в органической химии в последние годы существенно возрастает. Недостатком использования имин-N-оксильных радикалов в органическом синтезе является то, что реакции с их участием представлены в основном внутримолекулярными реакциями из-за относительной неустойчивости большинства оксимных радикалов. Автор убедительно акцентировал внимание на основных направлениях развития химии имин-N-оксильных радикалов, которыми являются развитие и разработка межмолекулярных реакций, разработка новых окислительных систем для генерирования оксимных радикалов и поиск новых стабильных оксимных радикалов, которые можно использовать в качестве индивидуальных реагентов.

Во второй главе (с. 56-104), также являющейся литературным обзором, приведен анализ литературных данных по применению имид-N-оксильных радикалов в органическом синтезе. Автор обоснованно делает вывод о том, что окислительное C-O сочетание с участием N-гидроксиимидов в качестве O-реагентов является одной из активно развивающихся областей органической химии. За последние годы накоплен существенный экспериментальный материал; тем не менее, по сравнению с другими типами окислительного C-O сочетания, сочетание с производными гидроксиламина остается сравнительно малоизученным несмотря на то, что фрагмент C-O-N широко встречается в органических соединениях различных классов и доступно большое число разнообразных O-реагентов для сочетания.

Основными задачами в развитии химии имид-N-оксильных радикалов являются: разработка новых окислительных систем для генерирования имид-N-оксильных радикалов, поиск новых классов субстратов для радикального окислительного C-O сочетания с N-гидроксиимидами, расширение синтетического потенциала процессов присоединения имид-N-оксильных радикалов к алкенам с последующей функционализацией образующегося радикального центра.

Третья глава (с. 105-148) посвящена реакциям C-O сочетания N-гидрокси соединений с пиразолонами, β-дикарбонильными соединениями и алкенами (обсуждение результатов). В рамках квалификационной работы Павельевым Станиславом Алексеевичем был обнаружен процесс иодо-оксиимидирования различных винил-содержащих субстратов под действием N-гидроксиимидов и иода. Иодо-оксиимиды получены с высокими выходами с использованием как соединений гипервалентного иода – диацетоксиидбензола, 2-иодоксибензойной кислоты и реагента Десса-Мартина, так и церий (IV) аммоний нитрата в качестве окислителя. В отличие от предыдущих исследований, в которых окислители способствуют электрофильному присоединению иода по кратной углерод-углеродной связи, в указанном процессе преобладает радикальное присоединение. Предполагаемый маршрут реакции начинается с атаки имид-N-оксильного радикала на терминальный атом углерода кратной углерод-углеродной связи алкена, что позволяет осуществить образование связей углерод-кислород и углерод-иод с ранее недоступной региоселективностью.

Автором продемонстрирована синтетическая применимость изученных процессов, подобраны оптимальные условия, предложены и обсуждаются механизмы протекания реакций.

В экспериментальной части (с. 149-214, глава четыре) автором представлены общие условия проведения процессов, описаны используемые химические реактивы, методы и приборы. Приведенные данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , масс-спектров высокого разрешения, ЭПР-спектров и ИК-спектров, включая ИК-спектры с Фурье-преобразованием, данные циклической вольтамперометрии, а также данные элементного анализа убедительно доказывают структуру синтезированных полупродуктов и конечных соединений. Для дополнительного подтверждения структуры синтезированных соединений автор также использовал 2D ЯМР эксперименты HNBC ^1H - ^{15}N , ^1H - ^{13}C и NOESY. Кроме того, для ряда структур приведены данные рентгеноструктурного анализа.

3. Основные научные результаты. Степень их новизны, значимость для науки. Обоснованность и достоверность

Диссертационная работа Павельева Станислава Алексеевича направлена на расширение методов синтетической органической химии, создание новых подходов, направленных на образование связи углерод-кислород на основе селективного кросс-сочетания с участием N-оксильных радикалов.

В работе получен ряд интересных и важных научных результатов:

- имин- и имид-N-оксильные радикалы могут быть введены в практику органического синтеза и использованы как реагенты для селективного окислительного C-O сочетания с пиразолонами и β -дикарбонильными соединениями, а также для окислительной дифункционализации стиролов;

- впервые описан процесс окислительного C-O сочетания различных N-гидроксисоединений и пиразолонов. Подтверждено, что N-оксильные радикалы являются ключевыми интермедиатами в обнаруженной реакции сочетания;

- впервые предложена препаративная методика синтеза стабильного малообъемного диацетилиминоксильного радикала, который был использован как реагент для сочетания и модельный радикал для механистических исследований;

- в реакции β -дикарбонильных соединений с оксимами и трет-бутилгидропероксидом были селективно получены продукты C-O сочетания с иминоксильными радикалами преимущественно над трет-бутилпероксидными радикалами. Система, содержащая оксимы, соли меди (II) в каталитических количествах и трет-бутилгидропероксид, является удобным источником иминоксильных радикалов и практически применима для проведения окислительного C-O сочетания β -дикарбонильных соединений с оксимоx. Оксимы являются эффективными перехватчиками O-центрированных радикалов в описанном процессе, что приводит к изменению пути протекания реакции;

- предложен подход к селективной радикальной дифункционализации стиролов с использованием системы церий (IV) аммоний нитрат / N-гидроксифталимид. Селективно получены вицинальные оксинитро-оксифталимиды и диоксифталимиды;

- впервые описан процесс окислительного иодо-оксимидирования стиролов, проходящий по радикальному механизму, что позволяет региоселективно получать соединения со связью углерод-кислород и углерод-иод. В реакции различных винилсодержащих субстратов под действием N-гидроксиимидов и иода получены иодо-оксиимиды с высокими выходами.

Диссертационная работа в целом выполнена на высоком научном уровне. Выводы по диссертационной работе обоснованы.

Достоверность полученных результатов не подлежит сомнению, определяется их воспроизводимостью и результатами физико-химических методов исследований и отвечает критериям п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842. Стил работы соответствуют уровню, предъявляемому к современным передовым научным работам.

Основные результаты научных исследований по теме диссертации содержатся в 24 публикациях, в их числе 4 статьи в изданиях перечня Высшей аттестационной комиссии. Результаты диссертационной работы докладывались и получили положительную оценку на 20-ти международных научных конференциях и конгрессах.

Содержание работы соответствует заявленной специальности 02.00.03 – органическая химия.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и полученные автором результаты.

Диссертационная работа соответствует поставленным задачам и является завершённым научным исследованием, оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии.

4. Практическая значимость работы

Практическая значимость работы по существу определена автором в названии диссертации и определяется расширением доступных методов практической органической химии, созданию новых подходов к образованию связи углерод-кислород с использованием N-оксильных радикалов. Полученные результаты также представляют значительный практический интерес для синтеза новых биологически активных структур и потенциальных лекарственных средств, включающих фрагменты пиразолона.

5. Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе не имеется, однако следует отметить некоторые недостатки, замечания и предложения:

- в качестве гетероциклической структуры для проведения исследований автором обоснованы производные пиразолонов (с. 105-106) как структур, используемых в медицине. Однако, при проведении окислительного сочетания N-гидроксисоединений с пиразолонами (с. 150-152) ни одна из структур (с. 106) использована не была, за исключением трех экспериментов с фенилбутазоном (с. 113). Было бы логичным наряду с соединением (1h) использовать, например,

феназон, пропифеназон или любой применяемый анальгетик и антипиретик из группы пиразолонов;

- высокая стабильность полученного автором оксимного малообъемного радикала (21) приводится как неожиданно обнаруженный факт. Автор не обсуждает и не делает предположений о причинах такой стабильности, несмотря на то, что указанная стабильность вызывает большой интерес не только с фундаментальной, но и с прикладной точки зрения;

- автор довольно кратко обсуждает влияние природы используемого окислителя в реакциях 4-бензил-3-метилпиразолин-5-она с различными оксимными субстратами, лишь упоминая о различном порядке распределения эффективности окислителей (с. 108-112). Кроме того, использование перхлората железа (III), как универсального окислителя (с. 112), автором не объясняется вовсе;

- аналогичным образом, при окислительном сочетании оксимов с β -дикарбонильными соединениями автор использует каталитические количества соединений металлов переменной валентности (с. 117-118). Ранее сочетание β -дикарбонильных соединений с оксимами удавалось провести лишь при использовании стехиометрических количеств металл содержащих окислителей. Данный факт автору также следовало объяснить, особенно учитывая большой массив экспериментальных данных;

- некорректно использование формулировки «масштабирование метода» и, как следствие, вывода о возможности масштабирования при взаимодействии стирола с N-гидроксифталиимидом с количествами исходных веществ 0,82 г и 1,04 г (с. 135). Особенно учитывая, что выход при «масштабирование метода» ниже (38 % против 45 %). Автору следовало бы использовать им же предложенную формулировку «применимость используемого метода для синтеза в граммовом масштабе», приведенную для синтеза иодо-оксиимида (39a) (с. 143,147);

- результаты рентгеноструктурного анализа 2-((3,4-диметил-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-диона депонированы в CCDC (номер 1411623), тогда как для полученных автором структур (36) и (39c) данные рентгеноструктурного анализа в базу данных не внесены, несмотря на приведенное обсуждение полученных результатов (с. 214);

- в тексте диссертации есть незначительные орфографические погрешности. Некоторые предложения, по моему мнению, чрезвычайно перегружены. Например, 1 абзац заключения ко II главе (с. 104). Нумерация схем, рисунков и таблиц самостоятельная для каждой главы, при этом не разделяется соответствующим форматом, например рис. 3.12, что усложняет поиск необходимой информации по тексту работы.

Указанные замечания и предложения носят частный характер, не снижают научной и практической значимости выполненной автором работы и не влияют на общую высокую оценку диссертации в целом.

6. Общее заключение по работе

По своей актуальности, объему выполненных исследований, полученным результатам и публикациям диссертационная работа Павельева Станислава Алексеевича «Введение имин- и имид-N-оксильных радикалов в практику органического синтеза: окислительное С-О сочетание» заслуживает высокой оценки, содержит решение научной задачи, имеющей значение для развития органической химии и соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия, критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в п. 9-11,13-14 раздела 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

Учитывая изложенное считаю, что Павельев Станислав Алексеевич безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

Официальный оппонент

Заместитель генерального директора
по инновационному развитию
Государственного научного центра
Российской Федерации федерального
государственного унитарного предприятия
«Государственный научно-исследовательский
институт органической химии и технологии»,
доктор химических наук

А.В.Куткин

ФИО: Куткин Александр Валерьевич

Почтовый адрес: 111024, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 23.

E-mail: kutkin@gosniiokht.ru, тел. 8 (495) 673 78 36

Подпись заместителя генерального директора
ФГУП «ГосНИИОХТ» по инновационному развитию
А.В.Куткина **ЗАВЕРЯЮ**

Ученый секретарь

Государственного научного центра
Российской Федерации федерального
государственного унитарного предприятия
«Государственный научно-исследовательский
институт органической химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»),
кандидат технических наук



Т.А.Высоцкая