

Директору федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
Им. Н.Д. Зелинского РАН
Академику **М. П. Егорову**

Я, Аверина Елена Борисовна, д.х.н., профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, согласна выступить официальным оппонентом диссертационной работы **Смирнова Владимира Ольгердовича «Обращение полярности нитроалканов в реакциях их катионных производных с π-нуклеофилами»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия в диссертационный совет Д 24.1.092.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

Д.х.н., проф. кафедры медицинской химии
и тонкого органического синтеза

 Е. Б. Аверина



Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Смирнова Владимира Ольгердовича на тему «Обращение полярности нитроалканов в реакциях их катионных производных с π -нуклеофилами», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Фамилия Имя Отчество оппонента	Аверина Елена Борисовна
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	02.00.03 – органическая химия
Ученая степень и отрасль науки	Доктор химических наук
Год защиты диссертации	2012
Ученое звание	нет
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Химический факультет
Занимаемая должность	Профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза
Почтовый индекс, адрес	119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Телефон	89151879173
Адрес электронной почты	elaver@org.chem.msu.ru
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 10 публикаций)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vasilenko D.A., Dronov S.E., Grishin Y.K., Averina E.B. An efficient access to 5-(1,2,3-triazol-1-yl)isoxazoles – previously unknown structural type of triazole-isoxazole hybrid molecule // Asian Journal of Organic Chemistry. 2022. Vol. 11. P. e202200355. Doi: 10.1002/ajoc.202200355 2. Sadovnikov K. S., Vasilenko D. A., Gracheva Y. A., Zefirov N. A., Radchenko E. V., Palyulin V.A., Grishin Y. K., Vasilichin V. A., Shtil A. A., Shevtsov P. N., Shevtsova E. F., Kuznetsova T. S., Kuznetsov S. A. Bunev., A. S., Zefirova O. N., Milaeva E. R., Averina E. B. Novel substituted 5-methyl-4-acylaminoisoxazoles as antimitotic agents: Evaluation of selectivity to LNCaP cancer cells.// Archiv der Pharmazie. 2022, Vol. 355, № 5, P. e2100425 Doi: 10.1002/ardp.202100425 3. Sedenkova K.N., Andriasov K.S., Eremenko M.G., Grishin Yu.K., Alferova V.A., Baranova A.A., Zefirov N.A., Zefirova O.N., Zarubaev V.V., Gracheva Y.A., Milaeva E.R., Averina E.B. Bicyclic Isoxazoline Derivatives: Synthesis and Evaluation of Biological Activity. // Molecules. 2022. Vol. 27, № 11. P. 3546. Doi: 10.3390/molecules27113546 4. Karlov D.S., Temnyakova N.S., Vasilenko D.A., Barygin O.I., Dron M.Y., Zhigulin A.S., Averina E.B., Grishin Yu.K., Grigoriev V.V., Gabrel'yan A.V., Aniol V.A., Gulyaeva N.V., Osipenko S.V.,

	<p>Kostyukevich Yu.I., Palyulin V.A., Popov P.A., Fedorov M.V. Biphenyl scaffold for the design of NMDA-receptor negative modulators: molecular modeling, synthesis, and biological activity // RSC Medicinal Chemistry. 2022. Vol. 13, № 7. P. 822-830. Doi: 10.1039/d2md00001f</p> <p>5. Vasilenko D. A., Dronov S. E., Parfiryev D. U., Sadovnikov K. S., Sedenkova K. N., Grishin Y. K., Rybakov V. B., Kuznetsova T. S., Averina E. B. 5-Nitroisoxazoles in SNAr reactions: access to polysubstituted isoxazole derivatives. // Org. Biomol. Chem. 2021, Vol. 19, № 29, P. 6447-6454; DOI: 10.1039/d1ob00816a</p> <p>6. Vasilenko D.A., Sadovnikov K.S., Sedenkova K.N., Karlov D.S., Radchenko E.V., Grishin Yu.K., Rybakov V.B., Kuznetsova T.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin V.A., Averina E.B. A Facile Approach to Bis(isoxazoles), Promising Ligands of the AMPA Receptor // Molecules. 2021. Vol. 26, № 21. P. 6411. Doi:10.3390/molecules26216411</p> <p>7. Andriasov K.S., Sedenkova K.N., Eremenko M.G., Gloriosov I.P., Grishin Yu.K., Kuznetsova T.S., Averina E.B. Direct oxidative functionalization of saturated dispiro-cyclopropanated bicyclo[3.3.1]nonanes // Mendeleev Communications. 2021. Vol. 31, № 3. P. 294-296. Doi: 10.1016/j.mencom.2021.05.005</p> <p>8. Sedenkova K.N., Vasilenko D.A., Zverev D.V., Sadovnikov K.S., Gracheva Yu.A., Grishin Yu.K., Kuznetsova T.S., Milaeva E.R., Averina E.B. Novel 8-arylidene tetrahydroquinazoline N-oxides: synthesis, photophysical properties and biological evaluation // Mendeleev Communications. 2021. Vol. 31, № 1. P. 39-41. Doi: 10.1016/j.mencom.2021.01.011</p> <p>9. Sedenkova K.N., Nazarova A.A., Zverev D.V., Zharmuhambetova Zh T., Vasilenko D.A., Grishin Yu K., Kuznetsova T.S., Averina E.B. Novel π-conjugated structures with fluorescent properties based on 4-alkoxytetrahydroquinazoline N-oxide // Russian Chemical Bulletin. 2021. Vol. 70. P. 1311-1317. Doi: 10.1007/s11172-021-3216-1</p> <p>10. Nazarova A.A., Sedenkova K.N., Vasilenko D.A., Grishin Yu.K., Kuznetsova T.S., Averina E.B. 4-Azidotetrahydroquinazoline derivatives in CuAAC reaction // Mendeleev Communications. 2020. Vol. 30. P. 714-716. Doi: 10.1016/j.mencom.2020.11.008</p>
--	---

Официальный оппонент

д.х.н., проф. кафедры медицинской химии

и тонкого органического синтеза

E. B. Averina

Е. Б. Аверина



ОТЗЫВ

Официального оппонента Авериной Елены Борисовны на диссертационную работу Смирнова Владимира Ольгердовича «Обращение полярности нитроалканов в реакциях их катионных производных с π -нуклеофилами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Важная роль нитросоединений, широко применяющихся в синтетической практике органической химии, обусловлена уникальными свойствами нитрогруппы. Во-первых, нитрогруппа совместима с широким кругом разнообразных функциональных фрагментов и позволяет селективно и направленно конструировать углеродный скелет сложных молекул. Во-вторых, нитрогруппа является азотсодержащей функциональной группой, которая может быть в мягких условиях селективно восстановлена в аминогруппу или другие функции с атомом азота в более низкой степени окисления. Применение нитроалканов для создания новых углерод-углеродных связей в качестве α -С-нуклеофилов за счет высокой α -С-Н кислотности хорошо известно и может быть проиллюстрировано, например, реакцией Ари (нитроальдольная конденсация) и реакцией Михаэля (присоединение к электронодефицитным алкенам). С другой стороны, продукты силилирования нитроалканов (силилнитронаты) являются 1,3-диполями и вступают в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием гетероциклов. Этот аспект химии нитроалканов активно изучался в 70-80-х годах прошлого века, и пионерами в этой области общепризнанно являются сотрудники ИОХ РАН под руководством акад. В.А. Тартаковского. В дальнейшем группа проф. С.Л. Иоффе более углубленно исследовала химические процессы с участием силилированных нитроалканов, в результате чего возникла идея об использовании нитроалканов в качестве α -С-электрофилов, что в корне меняет устоявшиеся представления о реакционной способности алифатических нитросоединений. Такая инверсия реакционной способности (в зарубежной литературе – *Umpolung*) нитроалканов очевидным образом расширяет возможности их применения в органическом синтезе, в частности, позволяя получать структуры с альтернативной последовательностью гетероатомных функций. Таким образом, тематика диссертационной работы Смирнова В.О., посвященной изучению α -С-электрофильных свойств силилнитронатов является, безусловно, **актуальной**.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части,

выводов, списка литературы, включающего 108 наименований. Диссертация изложена на 158 страницах, содержит 59 схем, 10 таблиц, 1 рисунок.

Во *Введении* автор обосновывает актуальность выполненного исследования, указывает его цель и задачи, демонстрирует научную новизну и практическую значимость полученных результатов, их апробацию.

Литературный обзор посвящен систематизации данных о специфической реакционной способности нитроалканов в качестве α -электрофилов по отношению к различным C-нуклеофилам и анализу механизмов этих реакций. Обзор состоит из двух основных частей, первая из которых является историческим экскурсом в область реакций Нефа и Майера с детальным обсуждением механизмов этих реакций и участвующих интермедиатов. Данный раздел дает общее представление о путях реализации α -электрофильности нитросоединений и является удачным введением к следующей части обзора, в которой рассматриваются α -электрофильные свойства нитроалканов в реакциях с C-нуклеофильными реагентами. Во второй основной части обзора проводится анализ способов генерации α -электрофильных интермедиатов из нитроалканов и нитроалкенов и их дальнейших превращений при действии алкиллитиевых реагентов, реактива Гриньяра, изонитрилов, ароматических π -нуклеофилов, а также в реакциях самоконденсации. Хотя в целом, в обзоре акцент сделан на механистические аспекты реакций нитросоединений, тем не менее, информация о синтетических методах получения различных функционализированных органических соединений на основе этих реакций также имеется. Следует отметить заключительную часть обзора (приложение), в которой автор проводит аргументированную критику приведенных в литературе механизмов реакций нитроалканов с ароматическими π -нуклеофилами и предлагает собственные альтернативные варианты образования конечных продуктов с учетом совокупности представленных в обзоре данных. Глубокий анализ литературного материала позволил автору обозначить область собственных новых исследований и сформулировать **цель работы**, которая заключалась в изучении ковалентных нитронатов циклического и ациклического строения в условиях обращения их стандартной полярности в реакциях с углеродными π -нуклеофилами.

Центральная часть диссертационной работы – глава «*Обсуждение результатов*» изложена в двух разделах, в которых рассматриваются различные аспекты взаимодействия углеродных π -нуклеофилов с циклическими или ациклическими алкилнитронатами в условиях обращения их стандартной полярности. Также имеется

заключительный раздел, в котором приводится краткое обобщение полученных результатов.

В ходе выполнения диссертационного исследования В.О. Смирновым был получен ряд новых важных и интересных результатов, которые определяют **Научную новизну и Практическую значимость работы**. В частности, автор впервые показал катионный характер фрагмента имина шести- и пятичленных циклических алкилнитронатов в реакциях с углеродных π -нуклеофилами на примере силиленолятов, силилкетенацеталей, снаминов, металилстаннана. Хочется обратить внимание на всесторонний подход автора к описанию изучаемых процессов: обсуждаются детали механизма реакций, подтверждается образование некоторых интермедиатов, проводится скрупулезный анализ причин той или иной стереоселективности присоединения нуклеофилов к атому углерода фрагмента имина с учетом конформаций исходных циклических алкилнитронатов. Можно также с уверенностью утверждать, что изученные в данной части работы реакции являются основой новых методов синтеза и функционализации пяти- и шестичленных *N,O*-гетероциклов ряда оксазина, изоксазолидина, изоксазола. Другим важным достижением данной работы является создание общей стратегии применения нитросоединений в реакциях *C,C*-сочетания с использованием обращения их полярности. Автор успешно продемонстрировал, что в найденных оптимальных условиях α -алкилирования циклических алкилнитронатов можно использовать ациклические первичные и вторичные нитроалканы. Реакция протекает через промежуточное образование бис(силил)- или силил(этил)катионов нитронатов с последующим их взаимодействием с силилкетенацеталами, причем процесс можно проводить *in situ* непосредственно из нитроалканов. Следует отметить, что автору удалось найти условия восстановления нитрозоацетального фрагмента в аминогруппу в молекулах продуктов *C,C*-сочетания первичных нитронатов и силилкетенацетала. Также с использованием дейтериевой метки было показано, что асимметрический центр, связанный с атомом азота, в процессе восстановления сохраняется. Предложенная в диссертационной работе последовательность реакций образования генерирования нитронатов из нитросоединений, взаимодействия с π -нуклеофилами и последующее стереоселективное восстановление нитрозоацетального фрагмента может рассматриваться как конкурентоспособный альтернативный имеющимся в литературе подходам метод синтеза аминов с усложнением углеродного скелета.

Безусловно, проведенные исследования представляют интерес для развития **теоретических представлений** о механизме протекания реакций нитросоединений в условиях обращения их традиционной полярности, при этом полученные автором

результаты имеют также очевидную **практическую значимость**, поскольку изученные реакции можно рассматривать как общие методы синтеза, в том числе, стереоселективные, ряда пяти- и шестичленных *N,O*-гетероциклов, а также аминов и β -аминокислот.

Экспериментальная часть содержит описание синтеза соединений, их спектральные и аналитические данные, а также характеристики используемых в работе приборов. Разработанные экспериментальные методики позволяют получать целевые соединения в необходимых количествах, для ряда процессов найдены условия одnoreакторного способа получения конечных продуктов. **Достоверность** полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех полученных соединений с использованием комплекса современных спектральных методов анализа (ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si спектроскопии, в том числе, с применением двумерных методик COSY, HSQC, NOESY). Брутто-формулы всех новых соединений подтверждены элементным анализом. Кроме того, для ряда впервые полученных соединений выполнен рентгеноструктурный анализ.

Автор выполнил большой объем экспериментальной работы, ее качество находится на очень высоком уровне. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в 5 статьях в ведущих российских и зарубежных журналах, а также в 3 тезисах докладов на российских конференциях. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Смирнова В.О. можно заявить, что **цель работы достигнута** и все *запланированные задачи выполнены*. Принципиальных недостатков в работе Смирнова В.О. нет. Замечания не затрагивают сущность работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

- Для более полной картины достижений в исследуемой области в литературном обзоре было бы полезно сделать краткий вывод о том, какие из описанных реакций можно рассматривать в качестве препаративных методов синтеза органических соединений.

- Может ли автор очертить область применения изучаемых процессов, указать ограничения по структуре нитроната и π -нуклеофила? Можно ли провести сравнение преимуществ и недостатков получения производных изоксазолидина в изучаемых в диссертации реакциях и другими известными методами, например, с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения?

- Может ли автор прокомментировать причину различной диастереоселективности в реакциях ациклического силилнитроната **8a** с силилкетенацеталями **3i,j,k** (схема 16 в диссертации и схема 12 в автореферате)?

- В выводах следовало бы отразить синтетический аспект работы, поскольку полученные результаты могут рассматриваться, в том числе, и как методы функционализации N,O-гетероциклов, а также как разработка синтетических подходов к аминам и аминокислотам.

- В экспериментальной части автор почему-то не приводит названия описываемых соединений. Также в русскоязычном варианте экспериментальной части следовало бы использовать буквы русского алфавита для обозначения мультиплетности. Непонятно, что означает "Первый изомер (карандашный)" для соединения **9k**?

- В автореферате и диссертации имеются опечатки и стилистические погрешности, в частности, перепутаны номера соединений на стр. 10, 18 автореферата, стр. 66 диссертации. Можно также отметить некоторые неудачные выражения, типа "львиная доля нуклеофила, по сути, бездарно выступает водоотнимающим средством", "Относительное строение углеродных стереоцентров" и т.п.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3. – Органическая химия в пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений. Результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития теоретических представлений о реакциях C-нуклеофилов с силил- и алкилнитронатами с обращенной реакционной способностью и для создания новых синтетических подходов к практически значимым пяти- и шестичленным N,O-гетероциклам.

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа Смирнова В.О. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, **Смирнов Владимир Ольгердович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия.

профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета МГУ



Аверина Елена Борисовна

26 мая 2023 г.

И.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова

Профессор



Карлов Сергей Сергеевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: elaver@med.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,

Химический факультет