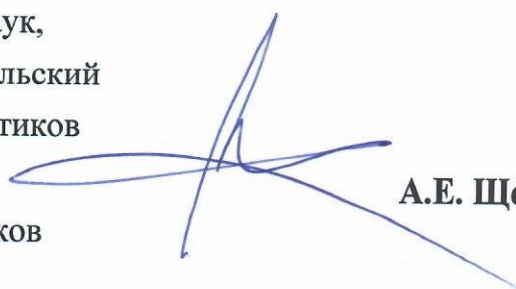


Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Институт
органической химии им. Н.Д.
Зелинского Российской академии наук,
председателю Диссертационного совета
24.1.092.01 действительному члену РАН
Егорову Михаилу Петровичу

Я, **Щекотихин Андрей Егорович**, профессор РАН, доктор химических наук, директор ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе", зав. Лабораторией химической трансформации антибиотиков, согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы **Будникова Александра Сергеевича «Окислительное сочетание N,O-центрированных радикалов с соединениями, содержащими π -связи углерод-углерод и углерод-кислород»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия в Диссертационный совет 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

Я согласен на обработку моих персональных данных.

Профессор РАН, доктор химических наук,
директор ФГБНУ "Научно-исследовательский
институт по изысканию новых антибиотиков
имени Г.Ф. Гаузе", зав. Лабораторией
химической трансформации антибиотиков



А.Е. Щекотихин

Подпись д.х.н. **А.Е. Щекотихина** заверяю

Ученый секретарь

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.
Гаузе", зав. Лабораторией химической
трансформации антибиотиков



О.В. Кисиль

Сведения об официальном оппоненте
 по диссертационной работе Будникова Александра Сергеевича
«Окислительное сочетание N,O-центрированных радикалов с соединениями,
содержащими π-связи углерод-углерод и углерод-кислород»,
 представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
 по специальности 1.4.3. – Органическая химия в Диссертационный совет 24.1.092.01
 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
 Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Фамилия, имя, отчество оппонента	Щекотихин Андрей Егорович
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	02.00.03 – Органическая химия
Ученая степень и отрасль науки	Доктор химических наук
Год защиты диссертации	2009
Ученое звание	Профессор РАН
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе"
Занимаемая должность	Директор ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе", зав. Лабораторией химической трансформации антибиотиков
Почтовый индекс, адрес	119021, г. Москва, Большая Пироговская ул., 11.
Телефон	+7 499 246-99-80
Адрес электронной почты	shchekotikhin@mail.ru

Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации за последние 5 лет (не более 15 публикаций)

1. Tevyashova A., Efimova S., Alexandrov A., Omelchuk O., Ghazy E., Bychkova E., Zatonsky G., Grammatikova N., Dezhenkova L., Solovieva S., Ostroumova O., Shchekotikhin, A. Semisynthetic Amides of Amphotericin B and Nystatin A1: A Comparative Study of In Vitro Activity/Toxicity Ratio in Relation to Selectivity to Ergosterol Membranes //Antibiotics. – 2023. – Т. 12. – №. 1. – С. 151.
2. Tevyashova A. N., Efimova S. S., Alexandrov A. I., Ghazy E. S., Bychkova E. N., Solovieva S. E., Zatonsky G. B., Grammatikova N. E., Dezhenkova L. G., Pereverzeva E. R., Isakova E. B., Ostroumova O. S., Omelchuk O. A., Muravieva V. V., Krotova M. M., Pripitnevich T. V., Shchekotikhin, A. E. Semisynthetic Amides of Polyene Antibiotic Natamycin //ACS Infectious Diseases. – 2022. – Т. 9. – №. 1. – С. 42-55.
3. Омельчук О. А., Тевяшова А. Н., Щекотихин А. Е. Успехи в разработке противогрибковых препаратов на основе полиеновых макролидных антибиотиков //Успехи химии. – 2018. – Т. 87. – №. 12. – С. 1206-1225.
4. Litvinova, V. A., Tikhomirov, A. S., Ivanov, I. V., Solovieva S. E., Shchekotikhin A. E. A facile access to 2-substituted naphtho[2,3-g]quinoline-3-carboxylic acid esters via intramolecular cyclization and PyBOP-promoted functionalization // Tetrahedron. – 2020. – Т. 76. – №. 36. – С. 131418.
5. Buravchenko G. I., Scherbakov A. M., Dezhenkova L. G., Bykov E. E., Solovieva S. E., Korlukov A. A., Sorokin D. V., Fidalgo L. M., Shchekotikhin, A. E., Discovery of derivatives of 6 (7)-amino-3-phenylquinoxaline-2-carbonitrile 1, 4-dioxides: novel, hypoxia-selective HIF-1 α inhibitors with strong antiestrogenic potency //Bioorganic Chemistry. – 2020. – Т. 104. – С. 104324.
6. Tikhomirov A. S., Litvinova V. A., Andreeva D. V., Tsvetkov V. B., Dezhenkova L. G., Volodina Y. L., Kaluzhny D. N., Treshalin M. I., Schols D., Romanova A. A., Moisenovich M. M., Shtil A. A., Shchekotikhin, A. E., Amides of pyrrole-and thiophene-fused

anthraquinone derivatives: A role of the heterocyclic core in antitumor properties //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – Т. 199. – С. 112294.

7. Tikhomirov, A. S., Ivanov, I. V., Korolev, A. M., Shchekotikhin, A. E. / β -Hydroxylation of anthraquinone derivatives with benzaldehyde oxime as a source of hydroxyl group // Tetrahedron - 2019.-Т. 75.-С. 130623.

8. Buravchenko G. I., Maslov D. A., Alam M. S., Grammatikova N. E., Frolova S. G., Vatlin A. A., Tian X., Ivanov I. V., Bekker O. B., Kryakvin M. A., Dontsova O. A., Danilenko V. N., Zhang T., Shchekotikhin, A. E., Synthesis and Characterization of Novel 2-Acyl-3-trifluoromethylquinoxaline 1, 4-Dioxides as Potential Antimicrobial Agents //Pharmaceuticals. – 2022. – Т. 15. – №. 2. – С. 155.

Профессор РАН, доктор химических наук,
директор ФГБНУ "Научно-исследовательский
институт по изысканию новых антибиотиков
имени Г.Ф. Гаузе", зав. Лабораторией
химической трансформации антибиотиков

А.Е. Щекотихин

Подпись д.х.н. **А.Е. Щекотихина** заверяю

Ученый секретарь

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.

Гаузе", зав. Лабораторией химической
трансформации антибиотиков



О.В. Кисиль

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Будникова Александра Сергеевича на тему «Окислительное сочетание *N,O*-центрированных радикалов с соединениями, содержащими π -связи углерод-углерод и углерод-кислород», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование, выполненное Будниковым А.С., посвящено развитию химии радикалов и процессам С–О сочетания с их участием. Окислительное сочетание становится все более востребованным направлением в современном органическом синтезе, т.к. позволяет избежать предварительной функционализации субстратов с установкой уходящих или направляющих групп, тем самым уменьшая количество стадий синтеза и образующихся отходов. Однако, реализация данного подхода требует тщательного подбора окислительной системы для исключения более глубокого окисления исходных реагентов. Наиболее явно эта проблема выражена в окислительном С–О сочетании, для которого характерны различные побочные процессы окисления СН-компонентов сочетания и фрагментации *O*-компонентов. Таким образом, разработка новых селективных методов радикального окислительного сочетания является актуальной научной задачей. В диссертационной работе предложен оригинальный подход к реализации окислительного С–О сочетания различных субстратов (таких как фенолы, изоксазолонны, дикарбонильные соединения, производные барбитуровой кислоты и других СН-кислот, а также алифатические алкены и виниларены) с использованием долгоживущих *O(N)*-центрированных радикалов одновременно в качестве окислителей и *O(N)*-компонентов для сочетания.

Общая структура работы

Рецензируемая работа построена традиционным образом и изложена на 274 страницах, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, выводов и списка литературы, включающего 441 источник. Приведенный в работе Будникова А.С. обзор литературы посвящен функционализации гетероциклических соединений с использованием гетероатом-центрированных радикалов с образованием связей С–О, С–N, С–P, С–S/C–Se. Тематика обзора гармонично сочетается с диссертационным исследованием, часть которого посвящена радикальной функционализации гетероциклов.

Обсуждение результатов разбито на 8 разделов. Первые 7 разделов посвящены процессам замещения атома водорода в различных типах СН-реагентов *N*-оксильными радикалами. Разделение проведено в соответствии с природой СН-реагента. В последних двух разделах рассмотрены полученные результаты по присоединению *N*-оксильных радикалов к двойным

C=C связям (в основном, к виниларенам). Отдельно следует выделить раздел 8, в котором описана реакция нитрования пиразолонов диоксидом азота, которая предположительно протекает по радикальному механизму, в котором диоксид азота выступает в качестве *N*-центрированного радикала. Этот метод реакции позволяет получать 4-нитропиразолоны и их аналоги, ряд из которых показал высокую противогрибковую активность.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Прежде всего, в диссертационной работе впервые исследованы химические свойства стабильного оксимного радикала – диацетилиминоксила. На примере различных субстратов (фенолы, изоксазолон, пиразолоны, дикарбонильные соединения) показано, что данный радикал является селективным акцептором атома водорода и *O*-компонентом для C–O сочетания. Для ряда других субстратов (гидразины, гидрохинон, α - и β -нафтолы, тиолы) основным направлением реакции является окислительное дегидрирование. «Беспрецедентным результатом» стало получение кристаллического комплекса диацетилиминоксильного радикала с гексафторацетилацетонатом меди (II), позволившее исследовать его строение и химические свойства. Из-за низкой стабильности большинства ранее известных представителей оксимных радикалов их пространственное строение не удавалось исследовать методом РСА. Наконец, на примере диацетилиминоксильного радикала впервые было продемонстрировано межмолекулярное присоединение оксимных радикалов к алкенам. Полученные автором данные вносят существенный вклад в представления об оксимных радикалах.

Развивая тему исследований, был разработан подход к окислительному C–O сочетанию *N*-гидроксимидов с неактивированными монокарбонильными соединениями, включая карбоновые кислоты и их эфиры, являющиеся чрезвычайно сложными объектами для окислительной функционализации. Разработан атом-экономичный метод синтеза 4-нитропиразолонов – нового структурного класса соединений с противогрибковой активностью. Автором впервые изучено влияние структурных эффектов на противогрибковые свойства нитросоединений.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. В экспериментальной части диссертации представлены методики проведения реакций и выделения соединений, позволяющие воспроизвести их синтез, а также данные физико-химических методов анализа полученных продуктов. Строение всех соединений подтверждено данными ЯМР- и ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии, а для ряда веществ – данными элементного анализа, подтверждающими достоверность результатов проведенных экспериментов. Материалы диссертационной работы Будникова А.С. полностью представлены в 11 статьях, опубликованных в высокорейтинговых научных журналах, 9 из которых относятся к первому

и второму квартилям. По теме работы опубликовано 4 обзора в специализированных научных журналах. Публикации автора подтверждают его высокий профессиональный уровень. Результаты работы были доложены на 11 международных и всероссийских конференциях.

Практическая значимость

В диссертационной работе разработан метод окислительного сочетания неактивированных монокарбонильных соединений с *N*-гидроксимидами. Практическая значимость этого подхода продемонстрирована на примере одностадийного синтеза коммерчески доступного аминирующего реагента Барана, ранее описанный синтез которого включал 4 стадии и характеризовался более низким суммарным выходом.

Разработан атом-экономичный и масштабируемый метод синтеза 4-нитропиразолонов, противогрибковая активность которых сопоставима с современными коммерческими фунгицидами, что делает нитропиразолоны перспективными кандидатами для разработки нового класса средств защиты растений.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа Будникова А.С. несомненно имеет важное фундаментальное значение и реальную практическую значимость для развития химии гетероатом-центрированных радикалов.

Замечания

Работа Будникова А.С. выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, четко и аргументированно изложена. Однако, имеется ряд замечаний и вопросов, в основном, дискуссионного характера:

1. Прежде всего, вынесенное в название диссертации «..сочетание *N,O*-центрированных радикалов» не совсем корректно отражает содержание работы. Исходя из предложенного названия ожидается, что исследуемые радикалы должны иметь свойства амбидентных систем. Однако иминоксильные радикалы, судя по полученным продуктам, ведут себя как *O*-центрированные радикалы. Единственным свидетельством проявления *N*-центрированной структуры иминоксильного радикала, является выделение производного оксазола **3j'** (с. 133), образование которого, даже сам автор называя «беспрецедентным», очевидно может протекать и альтернативным путем. В противоположность этому диоксид азота в реакциях с пиразолонами проявляет себя как *N*-центрированный радикал. Более того, в отличие от обычных нитроксильных радикалов, иминоксильные радикалы имеющие сопряженную π -связь, следуя логике классического резонанса (по аналогии с аллильными радикалами), должны являться *N,C*-центрированными системами. Кроме того, часть обсуждения реакционной

способности диацетилиминоксильного радикала строится в сравнении с ТЕМРО. Однако выбор ТЕМРО в качестве радикала сравнения неочевиден, поскольку он относится к другому структурному типу *N*-оксильных радикалов и существенно отличается по сродству к атому водорода и стерической загруженности.

2. На мой взгляд, в работе мало внимания уделено анализу причин высокой стабильности диацетилиминоксильного радикала по сравнению с другими оксимными радикалами. Такой анализ мог бы дать возможность получить ещё более реакционноспособные или стабильные оксимные радикалы. Так, интересно было бы исследовать свойства других диацетилиминоксильных радикалов, например, с трифторацетильными или бензоильными группами.
3. В работе обнаружено существенное различие в реакционной способности по отношению к диацетилиминоксиду между ациклическими β -дикарбонильными соединениями с одной стороны, и производными барбитуровой кислоты и кислотами Мельдрума с другой. В первом случае, окислительное сочетание требует катализатора, а во втором протекает без каких-либо добавок с достаточно высоким выходом. В работе не предложено объяснение данному факту.
4. Вызывают вопросы выбор субстратов для исследуемых реакций. Несмотря на широкую линейку примеров реакций различных классов гетероциклических соединений с гетероатом-центрированными радикалами, представленную в обзоре литературы, при проведении собственных исследований, автор использовал однообразную выборку исходных субстратов, ограниченную несколькими классами соединений. Так, осталось не раскрытым поведение 2- или 3-незамещенных изоксазолонов, пиразолонов и других азолов в реакции с диацетилиминоксильным радикалом. Исследование реакции С–О сочетания с производными барбитуровой кислоты и кислоты Мельдрума, оставляет открытым вопрос о реакционной способности 1,3, и/или 5-незамещенных производных барбитуровой кислоты, а также близких по строению производных тиобарбитуровой кислоты, урацила и других производных пиримидина. В реакции безметалльного С–О сочетания *N*-имидов с СН-кислотами не описано поведение 2-незамещенных 1,3-дикарбонильных соединений, а также нитроалканов. Аналогично, результаты исследования нитрования пиразолонов и их аналогов диоксидом азота, оставляют открытым вопрос поведения в этой реакции 4-незамещенных производных и других гетероциклических соединений. Не менее интересно и поведение в этой реакции виниларенов.
5. В целом, исследованные реакции окислительного С–О сочетания вносят существенный вклад в развитие химии радикальных реакций, однако практическая значимость и

синтетический потенциал открытых превращений, во многом ограничиваются требованиями к структуре исходной СН-компоненты, большими избытками используемых субстратов и не проработанностью трансформаций образующихся О-замещенных оксимов. Так, многие реакции дают хороший выход целевых продуктов только при 5-10 кратном избытке субстрата по отношению к NO-компоненту. Это затрудняет применение этих методов для модификации труднодоступных соединений, для которых целесообразно использование стехиометрических количеств реагентов.

6. Несмотря на достаточно качественное оформление диссертации, имеется ряд замечаний по представлению работы. Так, на схеме 112 гетероцикл изображён в общем виде – не понятно, какие классы гетероаренов вступают в описываемое превращение. Несколько неудачно оформлены таблицы 1.1, 2.5, 4.2, 7.2. и др. – в представленном варианте они мало похожи на таблицы, а скорее выглядят как схемы. На схеме 7.2. у интермедиата **E** следовало бы указать обе неподелённые пары на атоме кислорода. В таблице 2.4 выход продуктов **3b-g** указан в ммоль, однако в экспериментальной части выход этих соединений отсутствует – следовало бы привести количество образовавшихся соединений в мг, а выход в %. В обсуждении и экспериментальной части не указаны штаммы, на которых проводился скрининг противомикробных свойств веществ. Ряд встречающихся опечаток (ТЕМЗО, нафтаден и др.) и жаргонные выражения немного снижают хорошее впечатление о работе.
7. Список литературы в диссертации оформлен не по ГОСТ.
8. По результатам первичного скрининга противомикробных свойств полученных соединений, автором сделан явно преждевременный вывод об открытии нового класса фунгицидов – нитропиразолонов. Для создания нового класса фунгицидов необходимы углубленные исследования биологических свойств полученных соединений и их полевые испытания. Для оценки потенциала практического применения необходимо исследование фито- и цитотоксичности производных.

Указанные замечания не снижают научную ценность и значимость, а также высокую общую оценку представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему в области органического синтеза. По теме диссертации опубликовано 11 статей в журналах Перечня ВАК и материалы докладов на 11 научных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание работы. Полученные в диссертации результаты могут быть использованы в ИОХ им. Н.Н. Ворожцова

СО РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Химическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова, Химическом факультете ННГУ им. Н.И. Лобачевского, НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, ИМХ им. Г.А. Разуваева РАН, МИТХТ им. М.В. Ломоносова, РУДН, и др.

Диссертация на тему «Окислительное сочетание *N,O*-центрированных радикалов с соединениями, содержащими π -связи углерод-углерод и углерод-кислород» по 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 её автор Будников А.С. заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Профессор РАН, доктор химических наук,
Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
По изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
Заведующий кафедрой органической химии
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический
Университет имени Д.И. Менделеева»

Щекотихин Андрей Егорович
«20» сентября 2023 г.

Контактные данные:

Тел.: 8 (499) 245-37-53

E-mail: shchekotikhin@mail.ru

Специальность, по которой официальным
оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – «органическая химия».

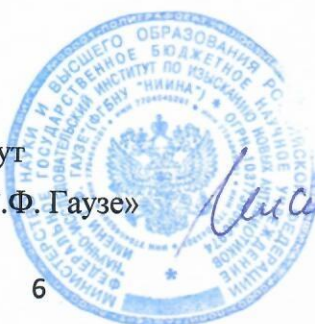
Адрес официального места работы:

119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1

Подпись Щекотихина А.Е. удостоверяю

Ученый секретарь, к.х.н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
По изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»



Кисиль О.В.