

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

Я, Кудрявцев Константин Викторович, доктор химических наук, согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Тухватшина Рината Шакирьяновича на тему *«Синтез и каталитические свойства рециклизуемых органокализаторов на основе хиральных третичных аминов»*, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Д.х.н., доцент кафедры медицинской химии
и тонкого органического синтеза
химического факультета ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В.Ломоносова»

К.В. Кудрявцев



Сведения об официальном оппоненте

1. **Ф.И.О. оппонента:** Кудрявцев Константин Викторович
2. **Ученая степень и наименование специальностей и отрасли науки, по которым им защищена диссертация:** доктор химических наук, 02.00.16 – Медицинская химия, 02.00.03 – Органическая химия
3. **Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:**

1. C.-C. Yu, S.-P. Liu, J.-L. Hsu, J.T.A. Hsu, **K.V. Kudryavtsev**, J.-H. Guh. KUD773, a phenylthiazole derivative, displays anticancer activity in human hormone-refractory prostate cancers through inhibition of tubulin polymerization and anti-Aurora A activity // *Journal of Biomedical Science*, **2015**, Vol. 22, Article 2.

2. **K.V. Kudryavtsev**, C.-C. Yu, P.M. Ivantcova, V.I. Polshakov, A.V. Churakov, S. Bräse, N.S. Zefirov, J.-H. Guh. Structural studies and anticancer activity of a novel class of β -peptides // *Chemistry – An Asian Journal*, **2015**, Vol. 10, Issue 2, pp. 383-389.

3. **K.V. Kudryavtsev**, P.M. Ivantcova, C. Muhle-Goll, A.V. Churakov, M.N. Sokolov, A.V. Dyuba, A.M. Arutyunyan, J.A.K. Howard, C.-C. Yu, J.-H. Guh, N.S. Zefirov, S. Bräse. Menthols as chiral auxiliaries for asymmetric cycloadditive oligomerization: syntheses and studies of β -proline hexamers // *Organic Letters*, **2015**, Vol. 17, Issue 24, pp. 6178-6181.

4. **K.V. Kudryavtsev**, A.B. Mantsyzov, P.M. Ivantcova, M.N. Sokolov, A.V. Churakov, S. Bräse, N.S. Zefirov, V.I. Polshakov. Control of azomethine cycloaddition stereochemistry by CF_3 group: structural diversity of fluorinated β -proline dimers // *Organic Letters*, **2016**, Vol. 18, Issue 18, pp. 4698-4701.

5. M.-L. Chan, C.-C. Yu, J.-L. Hsu, W.-J. Leu, S.-H. Chan, L.-C. Hsu, S.-P. Liu, P.M. Ivantcova, Ö. Dogan, S. Bräse, **K.V. Kudryavtsev**, J.-H. Guh. Enantiomerically pure β -dipeptide derivative induces anticancer activity against human hormone-refractory prostate cancer through both PI3K/Akt-dependent and -independent pathways // *Oncotarget*, **2017**, Vol. 8, No 57, pp. 96668-96683.

6. A.B. Mantsyzov, O.Y. Savelyev, P.M. Ivantcova, S. Bräse, **K.V. Kudryavtsev**, V.I. Polshakov. Theoretical and NMR conformational studies of β -proline oligopeptides with alternating chirality of pyrrolidine units // *Frontiers in Chemistry*, **2018**, Vol. 6, Article 91, pp. 1-12.

7. P.M. Ivantcova, M.N. Sokolov, **K.V. Kudryavtsev**, A.V. Churakov. Crystal structure of 4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl] 2-methyl (2*S*,4*S*,5*R*)-1-[(2*S*,3*R*,5*R*)-5-methoxycarbonyl-2-(2-methylphenyl)pyrrolidine-

3-carbonyl]-5-(2-methylphenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylate // *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, 2019, Vol. 75, pp. 537-539.

4. Полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

5. Занимаемая должность: доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Д.х.н., доцент кафедры медицинской химии
и тонкого органического синтеза
химического факультета ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В.Ломоносова»

К.В. Кудрявцев



ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук
Кудрявцева Константина Викторовича на диссертационную работу
Тухватшина Рината Шакирьяновича на тему «Синтез и каталитические свойства
рециклизуемых органокализаторов на основе хиральных третичных аминов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Диссертационное исследование Р.Ш. Тухватшина посвящено разработке новых хиральных органокализаторов, обладающих физико-химическими характеристиками, обеспечивающими их многократное повторное использование в широко используемых асимметрических трансформациях для создания новых углерод-углеродных и углерод-гетероатомных связей. Несмотря на возрастающий интерес к использованию органокализаторов в химических процессах, в том числе промышленных, данное направление катализа ограничено большими нагрузками органокализаторов и проблемами их отделения от продуктов реакции и исходных реагентов. Постановка задачи по получению рециклизуемых органокализаторов на основе хиральных скварамидов, конъюгированных с имидазольным фрагментом, с последующим многократным применением в реакциях Михаэля и tandemными превращениями, сделанная Р.Ш. Тухватшиным в его диссертационном исследовании, и успешное решение соискателем этой задачи в рамках выполненной диссертационной работы являются **актуальными** для органического синтеза и разработки новых экологически чистых синтетических технологий.

Научная новизна проведенного Р.Ш. Тухватшиным диссертационного исследования и полученных в ходе его выполнения результатов заключается в конъюгировании хиральных диаминов квадратной кислоты и гексафторфосфата имидазолия и использовании полученных при помощи данной методологии иммобилизованных катализаторов в асимметрических реакциях сопряженного присоединения СН-кислот к β -нитростиролам, взаимодействия *o*-(сульфонамидо)халконов и β -нитростиролов с образованием энантиомерно обогащенных функционализированных тетрагидрохинолинов, конденсации СН-кислот с β,γ -ненасыщенными кетозэфирами. Соискатель разработал методы асимметрического синтеза 2,4-диарил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолинов и замещенных пирано[3,2-*c*]хроменов. Впервые в работе Р.Ш. Тухватшина получены оптически активные 2,3-дигидро-1*H*-бензо[*a*]пирано[2,3-*c*]феназин-3-карбоксилаты с устойчивым ацетальным фрагментом.

Практическая значимость диссертационного исследования Р.Ш. Тухватшина определяется разработкой экспериментальных методов получения энантиомерно обогащенных предшественников лекарственных препаратов баклофен, фенибут, прегабалин. В работе

оптимизированы условия рециклизации иммобилизованных хиральных скварамидных катализаторов, что позволяет проводить до 30-ти каталитических циклов на одной загрузке катализатора с сохранением высоких выходов и энантиомерной чистоты синтезируемых соединений.

Диссертация Р.Ш. Тухватшина состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитированной литературы, состоящего из 115-ти литературных источников. Содержание диссертационной работы, изложенной на 143-х страницах, иллюстрировано при помощи 4 таблиц, 51 схемы и 15 рисунков.

Диссертационная работа Р.Ш. Тухватшина представляет собой законченное научное исследование, выполненное на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне.

Представленные в диссертационной работе Р.Ш. Тухватшина результаты опубликованы в научных журналах, входящих в перечень ВАК, в виде 2-х статей. Результаты диссертационного исследования докладывались на 4-х российских конференциях.

Аннотация диссертации Р.Ш. Тухватшина по своей структуре и по содержанию полностью соответствует обсуждению результатов, представленных в диссертации.

По рассматриваемой работе имеется **ряд замечаний и вопросов:**

1) Не проведено обсуждение результатов масс-спектрометрического анализа чистых (стр. 58) и рециклизованных (см., например, стр. 64, 72, 81) катализаторов I и II. Осуществлялась ли какая-либо пробоподготовка при исследовании рециклизованного катализатора? Достаточно ли только этих данных для заключения о неизменности катализатора после использования? Целесообразно ли было применить рентгенофазовый анализ для этих целей?

2) Полностью отсутствуют какие-либо данные по рентгеноструктурным исследованиям, результаты которых упомянуты в диссертации. Приведены только ORTEP-диаграммы. Отдельных комментариев заслуживают техника и детали РСА-экспериментов, позволившие определить абсолютную конфигурацию стереогенных центров.

3) Поскольку при многократном использовании катализатора наблюдалось уменьшение его массы (см., например, стр. 64), почему не проведены эксперименты по детектированию катализатора в экстрактах?

4) Гипотеза о гидрофобном кармане при реакции с участием органокатализатора II в воде (стр. 65) в какой-то степени объясняет наблюдаемую асимметрическую индукцию при взаимодействии СН-кислот и β -нитростирола в воде. Как тогда объясняется каталитический эффект при взаимодействии *o*-(сульфонамидо)халконов и β -нитростирола в хлористом

метилена и СН-кислот с β,γ -ненасыщенными кетоэфирами в тетрагидрофуране? Не предпринималось ли исследование фазового состава реакционных смесей при помощи микроскопии?

5) В каких условиях ранее проводили реакцию, изображённую на схеме 4 (стр. 68), каковы были результаты стереоселективности?

6) Требуется комментарий хроматографический анализ таутомерных смесей **19**→**20**/**20**→**19**: молекулы **19**, **20** явно обладают разной хроматографической подвижностью, но, судя по анализу энантиомерного избытка, имеют одинаковое время удерживания, а *ее* определён для смеси **19**+**20**. Также следовало привести в Обсуждении результатов экспериментальные детали разделения **19** и **20**, не ограничиваясь простой констатацией факта (стр. 77).

7) В Экспериментальной части в названиях многих соединений *курсивом* должна быть обозначена только (*R,S*)-конфигурация, числовой индекс должен быть обозначен обычным шрифтом.

8) Изложение экспериментальных методик следует проводить в стандартизированном варианте.

9) Данные поляриметрии в Экспериментальной части относятся к соединениям с определённой степенью энантиомерной чистоты, однако последняя характеристика вообще не приводится в физико-химических данных полученных соединений.

10) Для известных соединений в Экспериментальной части, как правило, приводятся спектральные данные и литературный источник, с которым эти данные могут быть сопоставлены. В данной работе этого не сделано (стр. 101, 106).

11) Соединения **16** ошибочно отнесены к классу хинолонов (стр. 114), хотя карбонильной группы не содержат в хинолиновом фрагменте.

12) Нумерация хроменовых и феназиновых соединений не совпадает в Экспериментальной части и Обсуждении результатов.

13) В работе встречаются неудачные выражения и опечатки, например «первично-третичного диамина» (стр. 56), «хемиоспецифично» (стр. 43), «литератре» (стр. 101) и т.п.

Несмотря на указанные недочёты, общая оценка диссертационной работы Р.Ш. Тухватшина является положительной.

Проведённый анализ диссертационного исследования позволяет сделать вывод о том, что Р.Ш. Тухватшиным выполнена **научно-квалификационная работа, в которой решена задача по иммобилизации скварамидных органокатализаторов, содержащих структурный фрагмент третичного амина, на гексафторфосфате имидазолия, что**

позволяет осуществлять многократное использование полученного катализатора в различных химических процессах на основе реакции Михаэля, в том числе тандемных, и получать органические соединения сложной структуры с высоким выходом и высокой энантиомерной чистотой, что вносит весомый вклад в развитие химической науки.

Таким образом, диссертация Тухватшина Рината Шакирьяновича на тему «Синтез и каталитические свойства рециклизуемых органокатализаторов на основе хиральных третичных аминов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия», по поставленным задачам, уровню их решения, своей актуальности и научной новизне полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Тухватшин Ринат Шакирьянович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальности 02.00.16 – Медицинская химия, 02.00.03 – Органическая химия), доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»



Кудрявцев Константин Викторович

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

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

Тел./факс: (903) 764-06-55; e-mail: kudr@med.chem.msu.ru

25 сентября 2019 г.

