

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук
Волкова Алексея Александровича
на тему «Новые реакции арилирования с образованием связей углерод–углерод и
углерод–сера без использования переходных металлов»
по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Актуальность работы. Диссертационная работа А.А. Волкова посвящена разработке методов арилирования с образованием связей углерод–углерод и углерод–сера без использования катализаторов на основе переходных металлов. Металлокомплексный катализ широко используется как в лабораторной практике, так и в промышленности при синтезе (гет)арилпроизводных органических соединений. Однако постоянно растущая стоимость как переходных металлов и вспомогательных лигандов, так и процессов очистки продуктов синтеза от токсичных микропримесей тяжелых металлов побуждает искать альтернативные методы получения сложных органических молекул. В связи с этим разработка эффективных и отвечающих критериям устойчивого развития синтетических методов, не требующих использования соединений переходных металлов в качестве катализаторов, является крайне востребованной задачей. Таким образом, не вызывает сомнения актуальность исследования, предпринятого в диссертационной работе Волкова Алексея Александровича.

Общая структура работы. Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из семи разделов: введения, обзора литературы на тему «Новые методы арилирования без использования катализаторов на основе переходных металлов», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка использованных сокращений и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 227 листах, содержит 94 схемы, 24 рисунка и 13 таблиц; список цитируемой литературы включает 282 наименования. В целом, для экспериментальных работ по органической химии такую структуру диссертации можно считать оптимальной.

Во введении обоснованы актуальность темы, выбор объектов и предметов исследования, сформулированы цели работы.

Обзор литературы (Глава 2) достаточно объемный (57 стр.) и содержит сведения, необходимые для обоснования цели и задач исследования диссертанта, а также лучшего понимания предложенных способов их решения. В первой части обзора приведен детальный анализ применения стратегии образования донорно-акцепторных комплексов между реагентами в качестве движущего фактора протекания фотохимических реакций

арилирования, рассмотрены основные преимущества и недостатки данного подхода. Более того, в обзоре также рассматривается концепция использования донорно-акцепторных комплексов, образующихся между одним из реагентов и субстехиометрической обогащенной электронами добавкой, в качестве катализаторов процесса инициируемого видимым светом арилирования. Вторая часть обзора литературы посвящена реакциям солей диарилиодония, приводящим к образованию связи углерод-сера. В этом разделе приведена исчерпывающая информация по современному применению солей диарилиодония в синтезе ароматических сераорганических веществ. Завершает обзор вывод о дальнейших перспективах развития данной области органического синтеза.

В обсуждении результатов (Глава 3) продемонстрированы результаты собственных исследований соискателя. В разделе 3.1 описана разработка метода арилирования 1,3-дикарбонильных соединений и их аналогов арилгалогенидами с использованием видимого света в качестве единственного активатора процесса. В результате исследований были выявлены ключевые возможности применимости данного подхода, а также предложен внутримолекулярный вариант этой трансформации, позволяющий получать производные индола. Раздел 3.2 посвящен созданию метода арилирования тиокарбоксилатов калия в схожих фотохимических условиях. Предложенная методика применима к арилгалогенидам, содержащим заместители электроноакцепторной природы и позволяет получать различные *S*-арилтиокарбоксилаты, которые, как показано соискателем, являются предшественниками для синтеза обширного ряда сераорганических соединений. Предположительные механизмы разработанных реакций были исследованы с применением ряда физико-химических методов анализа.

Далее в работе описано получение *S*-арил *O*-алкилксантогенатов путем арилирования *O*-алкилксантогенатов калия солями диарилиодония без использования катализаторов на основе переходных металлов. Эти соединения представляют собой еще один тип полупродуктов, для введения серосодержащих функциональных групп в ароматическую систему. Кроме того, производные этого ряда обладают различными типами биологической активности. В конце раздела приведен сравнительный анализ полученных экспериментальных данных с описанными в литературе, позволивший выявить несоответствия в спектральных характеристиках ряда ранее описанных в литературе соединений.

Диссертационное исследование завершается разработкой метода синтеза алкил(арил)тиолов без использования тиолов в качестве исходных веществ. Этот подход был создан как логичное развитие экспериментальных наблюдений диссертанта и основан на термическом превращении полученных ранее *S*-арил *O*-алкилксантогенатов в

присутствие избытка *O*-алкилксантогената калия. Соискателем была показана возможность применения этого синтетического подхода к синтезу сложных тиоэфиров, содержащих, помимо прочего, SCD₃-группу. Таким образом, предложенный подход позволяет получать D-меченые соединения, важные как для исследования фармакологических свойств лекарственных препаратов, так и поиска новых биологически активных соединений с повышенной фармакологической стабильностью.

В экспериментальной части диссертации (Глава 4) приведены методики синтеза целевых соединений и полупродуктов для их получения. Строение полученных соединений подтверждено данными ¹H, ¹³C, ¹⁹F и ³¹P ЯМР спектроскопии, более того, в работе используются данные масс-спектрометрии высокого разрешения для идентификации продуктов реакции. Использованы также методы оптической спектроскопии и спектроскопии ЭПР, а также ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы для анализа оптической чистоты полученных продуктов.

В целом работа выполнена на высоком экспериментальном уровне. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а публикация результатов исследования в высокорейтинговых журналах, индексируемые в базах данных Web of Science и Scopus, подтверждают научную новизну, актуальность и значимость полученных результатов. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и заключений не вызывают сомнений.

По результатам работы и оформлению можно сделать следующие критические замечания и комментарии:

1. При исследовании возможностей разработанных методов, основанных на фотоактивации (схема 3.2.1, 3.1.3., 3.1.5, 3.2.4.), автором, на мой взгляд, упущен ряд синтетически важных заместителей (например, NO₂, CF₃, галогены и др.), не хватает примеров производных с электронно-акцепторными (ЭА) группами в *орто*- или *мета*-положении, ЭА-гетероциклов (пиридин, азолы и др.) или соединений с хромофорными системами, имеющими полосы поглощения в видимой области спектра. Информация о реакционной способности таких производных могла бы существенно расширить представление о синтетическом потенциале разработанных фотохимических превращений.
2. При оптимизации методик фотохимических реакций не исследовано влияние температуры. Реакции при температуре 35-40°C проводились при облучении в течение длительного времени (32-48 ч), поэтому возможно, увеличение температуры позволило бы сократить время синтеза.

3. Заключение автора о том, что трифторметансульфонаты, трифторацетаты и тозилаты диарилиодония работают в реакции арилирования *O*-алкилксантогенатов одинаково эффективно (с. 106) недостаточно аргументированно, поскольку результаты, представленные в табл 3.3.4, получены для солей с различными вспомогательными лигандами в структуре солей иодония. Остается неясным почему автор во многих случаях (общая методика 1 и др.) при синтезе исходных солей иодония проводил дополнительную стадию предварительного обмена противоиона на трифлат, если разные соли одинаково эффективны?
4. В обсуждении результатов и в заключении автор описывает механизмы *C*- и *S*-арилирования как радикальные процессы, однако при такой интерпретации не совсем понятно почему эти реакции протекают лишь с арилгалагенидами, содержащими ЭА-заместители.
5. В ЯМР ¹³C-спектрах ряда соединений (19b,c,d,e,f,g,j,h,k,n,ab,ac и др.) отсутствуют сигналы трифлат- или трифторацетат-ионов. Кроме того, во многих ЯМР ¹³C-спектрах производных с симметричными заместителями не отмечена кратность сигналов, из-за чего количество наблюдаемых сигналов не соответствует числу атомов углерода в полученных соединениях.
6. Воспроизведение ряда из описанных методик может вызвать некоторые трудности или даже представляет определенную опасность для экспериментатора. Так, в представленном варианте, синтез соединения 5 («В прокаленную коническую колбу помещали ДМСО, этил 2-метил-3-оксобутаноат 2m и карбонат ... затем добавляли 3-нодбензофенон 1g колбу закрывали резиновой септой, вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз)») может привести к нарушению правил безопасной работы, поскольку обычные тонкостенные плоскодонные конические колбы категорически нельзя вакуумировать. В ряде методик (например, «Вialsу с завинчивающейся крышкой помещали толуол, анилин, 1,3-дикарбонильное соединение.... смесь перемешивали при кипячении в течение 6 часов») целесообразно было бы указать температуру, поскольку кипение в закрытой вialsе трудно контролировать. В некоторых процедурах («Вialsу вакуумировали и насыщали аргоном (цикл повторяли 5 раз), затем постепенно прибавляли NaN») не ясна цель предварительной дегазации раствора и введение инертного газа, если последующее прибавление реагентов к реакционной смеси уже проводится на воздухе. Так же неясно, как автору удавалось прибавлять по каплям микроколичества жидких реагентов («смесь охлаждали, после чего при перемешивании по каплям под атмосферой аргона добавляли акрилонитрил (10 мг,

13 мкл, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) и Et₃N (0,8 мг, 13 мкл, 8 мкмоль, 5 мол%)»)? В методиках синтеза целесообразно приводить не только номера исходных соединений (был получен из 19а и 39), но и их названия, что существенно бы облегчило восприятие материала.

7. При выполнении диссертационного исследования автором было синтезировано большое количество новых, во многих случаях труднодоступных соединений, содержащих различные фармакофорные группы, однако, к сожалению, не было проведено исследование их биологических свойств.
8. В тексте диссертации и в автореферате допущен ряд ошибок, опечаток и неудачных или жаргонных фраз (например: «денитрогенативное арилирование», «телескопированная процедура», «прогресс реакции», «органические вытяжки», «дг» и др.). В названиях веществ по номенклатуре IUPAC радикалы следует перечислять в алфавитном порядке («2-цианофенил(4-метоксифенил)нодония», «2-хлорфенил(4-метоксифенил)нодония» и др.), при необходимости используя скобки для отдельных заместителей («*N*-метилметилсульфонамидо»), а радикалы «*изо*-бутил», «*изо*-пропил», «*изо*-пропоксн» следует писать слитно («изобутил», «изпропил», «изпропоксн»).

Указанные выше замечания не снижают общей высокой оценки диссертационной работы Волкова А.А., значимости полученных научных результатов и их практической ценности.

Резюмируя выше сказанное, можно утверждать, что диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. – «Органическая химия» (по химическим наукам), а именно пунктам:

- 1 – Выделение и очистка новых соединений,
- 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования,
- 7 – Выявление закономерностей типа «структура – свойство»,
- 9 – Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами.

Диссертация также соответствует критериям, определенным пп. 2.1–2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утвержденном приказом ректора от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом от 20.12.2023, а также оформлена согласно требованиям «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Таким образом, соискатель Волков Алексей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор, профессор РАН
директор, заведующий лабораторией химической трансформации антибиотиков
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.
Гаузе»

Щекотихин Андрей Егорович

10 октября 2024 г

Контактные данные:

тел.: +7 (499) 978-88-30, e-mail: shchekotikhin@gause-inst.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1

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

Тел.: +7 (499) 246-99-80; e-mail: instna@mail.ru

Подпись Щекотихина А.Е. удостоверяю:

Ученый секретарь, к.х.н.

 Копень Ольга Валерьевна