

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.

Диссертационная работа Волкова Алексея Александровича посвящена разработке новых методов C- и S-арилирования без использования катализаторов на основе переходных металлов. Классические реакции арилирования, катализируемые солями или комплексами переходных металлов, представляют достаточно эффективную методологию синтеза продуктов арилирования, однако для них характерен ряд серьезных недостатков, включающих жесткие условия реакции, высокую стоимость переходных металлов и лигандов, необходимость удаления микропримесей переходных металлов из продуктов реакции. В связи с этим поиск новых методов активации реагентов без использования соединений переходных металлов безусловно относится к актуальным направлениям научных исследований.

В качестве альтернативы традиционным методам синтеза в настоящее время широкое применение находит фотохимическая активация химических процессов, открывающая доступ к продуктам, которые трудно или невозможно получить при помощи традиционных химических превращений. Часто эффективной оказывается замена традиционных субстратов более реакционноспособными синтетическими эквивалентами, в частности, использование солей диарилдиодония как альтернативных арилгалогенидам арилирующих агентов. Поэтому решение задач, поставленных в работе Волковым А.А. – разработка методов 1) иницируемого видимым светом арилирования соединений, содержащих активную метиленовую группу,

арилгалогенидами; 2) инициируемого видимым светом арилирования тиокарбоксилатов калия арилгалогенидами; 3) арилирования О-алкилксантогенатов калия солями диарилиодония; 4) телескопированного однореакторного синтеза алкил(арил)сульфидов без использования тиолов в качестве исходных соединений – безусловно является **актуальным и практически значимым**.

Работа, изложенная на 227 страницах машинописного текста, построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка используемых сокращений и списка цитируемой литературы, включающего 282 наименования. Работа содержит 94 схемы, 24 рисунка и 13 таблиц.

В подробном аналитическом **обзоре литературы** (57 страниц) рассмотрены имеющиеся в настоящее время методы арилирования без использования катализаторов на основе переходных металлов. В основном это фотохимические реакции. Фотохимическая активация достигается за счет образования донорно-акцепторных комплексов между арилирующим агентом и субстратом или вспомогательным нуклеофильным активатором без применения внешних фотосенсибилизаторов. Обсуждаются примеры образования связей С-С и С-гетероатом в процессах арилирования арилгалогенидами и их синтетическими эквивалентами: диазониевыми, диарилиодониевыми и S-арилсульфониевыми солями. Отдельная глава посвящена S-арилированию солями диарилиодония. Обсуждаются ограничения, недостатки и преимущества каждого метода. Обзор дает полное представление о современном состоянии, имеющихся проблемах и перспективах развития новых методов арилирования без применения соединений переходных металлов.

Обсуждение результатов разбито на четыре главы в соответствии с поставленными в работе задачами. Первая глава посвящена изучению инициируемого видимым светом арилирования арилгалогенидами

соединений с активной метиленовой группой. Отправной точкой послужило окрашивание смеси 4-бромацетофенона и этилцианоацетата в присутствии карбоната цезия в растворе в ДМСО, что свидетельствовало об образовании донорно-акцепторного комплекса, образование которого подтверждено спектрофотометрическим методом. Автор провел большую работу по подбору условий активации комплекса, которая привела к разработке нового фотохимического метода арилирования метиленактивных соединений арилбромидами и иодидами с акцепторными заместителями.

Во второй главе изложены результаты исследования инициируемого видимым светом арилирования арилгалогенидами тиокарбоксилатов калия. Алексей Александрович не только преуспел в разработке метода фотохимической тиоэтерификации арилбромидов и иодидов тиокарбоксилатами калия, но и продемонстрировал возможности использования полученных S-арилтиоацетатов в качестве исходных соединений для синтеза ценных сероорганических веществ: симметричных и несимметричных дисульфидов, сульфонилхлоридов и сульфониламидов.

Третья глава посвящена изучению арилирования O-алкилксантогенатов калия солями диарилдодия. O-Алкилксантогенаты калия выбраны в качестве подходящего серосодержащего реагента из ряда тиосульфат натрия, тиомочевина, тиоацетамид, тиоацетат калия и этилксантогенат калия, который обеспечил наибольший выход продукта S-арилирования. Проведена большая работа по оптимизации условий реакции и подбору арилиодониевых солей, обеспечивающих наилучшие выходы и селективность арилирования. Разработанный метод позволяет получать S-арил-O-алкилксантогенаты, труднодоступные другими методами. Ценность этого метода для медицинской химии продемонстрирована путем селективной модификации препаратов гемфиброзил и нимесулид.

Заключительная часть работы посвящена исследованию реакции полученных на предыдущем этапе S-арил-O-алкилксантогенатов с

нуклеофилами, приводящей к алкил(арил)сульфидам. В результате разработан новый одnoreакторный метод синтеза алкил(арил)тиоэфиров на основе реакции O-алкилксантогенатов, генерируемых из спиртов и CS_2 , с солями диарилиодония, который характеризуется широкими границами применения в отношении различных функциональных заместителей, включая модификацию препарата гемфиброзила.

В Экспериментальной части работы приведены фотографии и характеристики фотохимических реакторов, методики получения соединений, их спектральные и физико-химические характеристики. Все синтезированные вещества хорошо охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа.

Научная новизна и практическая значимость исследования не вызывают сомнений. 1) В работе получены новые представления о реакционной способности арилгалогенидов, солей диарилиодония и S-арилксантогенатов.

2) Арилгалогениды были впервые использованы в качестве арилирующих агентов по отношению к активным метиленовым соединениям и тиокарбоксилатам калия различного строения в условиях активации видимым светом, что позволило разработать новый подход к α -арилированным 1,3-дикарбонильным соединениям и их аналогам, а также S-арилтиокарбоксилатам. Показана возможность применения этих подходов к синтезу и функционализации лекарственных препаратов.

3) Соли диарилиодония были впервые использованы в качестве арилирующих агентов по отношению к O-алкилксантогенатам калия, что позволило получить недоступные ранее S-арилксантогенаты. Предложенный метод арилирования лег в основу нового метода получения алкил(арил)сульфидов без использования тиолов в качестве исходных соединений и катализаторов на основе переходных металлов. Показана

возможность применения этого подхода к С–Н функционализации лекарственных препаратов.

Достоверность полученных в работе результатов определяется использованием для идентификации новых соединений комплекса физико-химических методов анализа: ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P и масс-спектрометрии высокого разрешения. Работа прошла апробацию на российских и международных конференциях. По материалам диссертационной работы опубликованы 5 статей в международных научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены. **Представленные в работе научные положения, выносимые на защиту, выводы и заключения являются обоснованными и в полной мере следуют из текста обсуждения результатов.** Автореферат и публикации отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет, имеется ряд вопросов и небольших замечаний:

1) На стр. 9 литературного обзора в комментарии к схеме 2.1 Б указано, что «При поглощении видимого света образованный таким образом ДАК расщепляется на галогенид-ион, анион-радикал активатора и арильный радикал **2**», тогда как на схеме отщепляется катион-радикал ED^{*+} .

2) В главе 3.1 в комментарии к схеме 3.1.2. образование монозамещенного продукта объясняется более низкой скоростью реакции иодаренов по сравнению с бромаренами. Выход продукта составил 33%. Не пробовали ли увеличить время реакции для иодаренов?

3) В главе 3.2 на схеме 3.2.2. для реакций А и Б желательно было бы указать условия синтеза.

4) В экспериментальной части в названиях некоторых соединений префиксы перечислены не по алфавиту. Точнее, согласно английскому алфавиту, что не всегда строго соответствует русскому. Например, метил 4-(1-циано-2-этоксипропан-2-ил)бензоат (**3e**) и этил 2-циано-2-(пиримидин-5-ил)ацетат (**3n**) должны называться метил 4-(2-оксо-1-циано-2-этоксипропан-2-ил)бензоат (**3e**) и этил 2-(пиримидин-5-ил)-2-цианоацетат (**3n**).

5) Для соединения **3q** измерен угол вращения. Получен один диастереомер, смесь диастереомеров, в каком соотношении?

6) В работе имеется небольшое количество опечаток.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. 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», утвержденного 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,
ведущий научный сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений
ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской
академии наук» (ИОХ РАН)

Газиева Галина Анатольевна

«16» октября 2024 г.

Контактные данные:

тел.: +7 (985) 107-07-23, e-mail: gaz@ioc.ac.ru

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

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47,

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Тел.: +7 (499) 137-29-44; e-mail: secretary@ioc.ac.ru.

Подпись д.х.н., ведущего научного сотрудника лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН Газиевой Г.А. удостоверяю:

И. о.  ученого секретаря ИОХ РАН

Конюшко Ольга Викторовна