

ОТЗЫВ

Официального оппонента Авериной Елены Борисовны на диссертационную работу Волкова Алексея Александровича «Новые реакции арилирования с образованием связей углерод–углерод и углерод–сера без использования переходных металлов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Реакции арилирования относятся к наиболее важным и широко используемым процессам современной органической химии. Модификация или построение новых органических молекул путем введения арильных и гетарильных фрагментов зачастую является ключевой стадией при получении природных соединений, лекарственных препаратов или новых функциональных материалов. В настоящее время основным инструментом арилирования являются реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами переходных металлов, обеспечивающие большое структурное разнообразие органических веществ за счет образования новых связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Несмотря на высокую эффективность реакций кросс-сочетания, существуют определенные ограничения их применения, связанные, например, с высокой стоимостью некоторых переходных металлов и лигандов, недостаточной реакционной способностью некоторых субстратов, сложностью отделения конечных продуктов от микропримесей катализатора. В последнее десятилетие активно разрабатываются новые альтернативные методы фотоинициируемого арилирования с использованием арил(псевдо)галогенидов, а также реакции арилирования с применением солей диарилиодония. Реакции, лежащие в основе этих методов, как правило, протекают в мягких условиях, не требуют металлокомплексного катализа, и в ряде случаев, более толерантны к стерическим затруднениям в молекулах реагентов. Таким образом, тематика диссертационной работы Волкова А.А., посвященной изучению реакций арилирования в условиях фотоактивации или с применением солей иодония, является, безусловно, **актуальной**.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, включающего 282 наименования. Диссертация изложена на 227 страницах, содержит 94 схемы, 13 таблиц, 24 рисунка. Представленные в диссертационной работе результаты в полной мере отражены и в автореферате.

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

Литературный обзор посвящен анализу современных стратегий фотохимического арилирования, в которых вместо классических катализаторов на основе переходных металлов или органокатализаторов роль фотосенсибилизаторов играют промежуточно образующиеся донорно-акцепторные комплексы (ДАК) реагирующих частиц. Обзор включает 3 основных раздела, в каждом из которых материал сгруппирован по структуре арилирующего агента, по типу образующейся связи, а также с учетом стехиометрического или каталитического участия ДАК в процессе арилирования. Показано, что в качестве реагентов арилирования могут выступать (гет)арилгалогениды, соли диазония, симметричные и несимметричные диарилиодониевые соли, S-арилсульфониевые соли. Обзор демонстрирует возможность вовлечения широкого круга реагентов в данный тип реакций с образованием новых С-С связей, а также связей атома углерода с серой, селеном, теллуром, фосфором и бором. Автор анализирует влияние стерических и электронных факторов арилирующих агентов и нуклеофилов, а также условия активации процесса арилирования на эффективность протекания реакций. Во многих случаях приводятся механизмистические схемы, обеспечивающие более глубокое понимание рассматриваемых процессов. Обзор насчитывает 122 литературных источника, большинство из которых опубликовано в период с 2017 года, что является дополнительным свидетельством высокой актуальности данной тематики. Литературные

данные тщательно систематизированы и обобщены, что позволило автору обозначить область собственных новых исследований и сформулировать **цель работы**, которая заключалась в разработке в разработке новых методов арилирования без применения катализаторов на основе переходных металлов с образованием связей C–C и C–S.

Центральная часть диссертационной работы – глава «*Обсуждение результатов*» изложена в четырех разделах. В первых двух разделах рассматриваются иницируемые видимым светом новые реакции арилирования (гет)арилгалогенидами соединений с активным метиленовым фрагментом, а также тиокарбоксилатов калия различного строения. Два других раздела посвящены изучению реакций солей диарилиодония с *O*-алкилксантогенатами калия, которые легли в основу новых методов синтеза *S*-арилксантогенатов и арил(алкил)сульфидов. **Обоснованность положений**, выносимых на защиту, в полной мере обусловлена текстом обсуждения результатов.

В ходе выполнения диссертационного исследования А.А. Волковым был получен ряд новых важных и интересных результатов, которые определяют **Научную новизну и Практическую значимость работы**. В частности, автор впервые осуществил процессы фотоинициированного арилирования (гет)арилгалогенидами соединений с активной метиленовой группой и тиокарбоксилатов калия различного строения. На основе этих реакций разработаны новые методы синтеза α -арилированных 1,3-дифункционализированных соединений и индолов, а также *S*-арилтиокарбоксилатов с широким варьированием функциональных групп и заместителей в (гетеро)ароматическом кольце и его периферическом окружении. К несомненным достоинствам разработанных методов следует отнести мягкие условия проведения реакций и отсутствие катализа переходными металлами и другими экзогенными фотосенсибилизаторами. Необходимо также отметить большую работу, выполненную автором по изучению механизма фотоинициируемого арилирования *C*- и *S*-нуклеофилов, включающую доказательство образования донорно-акцепторных комплексов

реагентов и их критически важного значения для успешного протекания реакции, экспериментальное подтверждение радикального характера реакций арилирования. Следует также отметить, что *S*-арилтиокарбоксилаты представляют собой суррогаты арилтиолов, в отличие от которых характеризуются легкостью выделения, устойчивостью к окислению, отсутствием запаха, и могут быть легко превращены в различные классы сераорганических соединений, таких как сульфиды, дисульфиды, сульфамиды, сульфонилгалогениды и др., что автор показал на серии примеров.

Другим важным достижением данной работы является создание нового общего метода синтеза ранее труднодоступных *S*-арил-*O*-алкилксантогенатов с использованием солей диарилиодония в качестве арилирующих агентов в отсутствие катализа переходными металлами. Метод позволяет использовать симметричные и несимметричные соли иодония, причем в последнем случае автору удалось подобрать вспомогательные лиганды (4-анизильный и 3,5-диметилизоксазол-4-ильный заместители), обеспечивающие высокую хемоселективность переноса необходимого ароматического фрагмента как электроноакцепторной, так и слабодонорной природы. Автор также разработал удобную однореакторную процедуру, основанную на реакции алифатических спиртов с сероуглеродом в присутствии *трет*-бутилата калия и последующего арилирования образующихся *O*-алкилксантогенатов, что позволяет легко варьировать *O*-алкильный фрагмент в молекулах *S*-арил-*O*-алкилксантогенатов. Синтетическая значимость полученных ксантогенатов подтверждена большим числом их превращений в различные *S*-функционализированные ароматические соединения, такие как тиолы, бензотиофены, диарилсульфиды, дисульфиды, сульфонилгалогениды, сульфониламиды, в том числе, содержащие дополнительные реакционные центры в ароматическом кольце. Возможность превращения *S*-арил-*O*-алкилксантогенатов под действием ксантогената калия в алкил(арил)тиоэфиры была использована диссертантом для разработки нового общего метода синтеза этого класса соединений без использования тиолов. Метод представляет собой каскадный однореакторный процесс,

основанный на взаимодействии солей диарилиодония с *O*-алкилксантогенатами калия с последующим термолизом первоначально образующихся *S*-арил-*O*-алкилксантогенатов.

К достоинствам разработанных методов, безусловно, относится возможность использования их для модификации биологически активных веществ и известных лекарственных препаратов, что диссертант успешно продемонстрировал на ряде превращений.

Проведенные исследования вносят новый вклад в развитие **теоретических представлений** о реакционной способности и механизмах химических превращений арилгалогенидов в условиях фотоинициирования, а также химического поведения солей диарилиодония в присутствии *S*-нуклеофилов. При этом полученные автором результаты имеют также очевидную **практическую значимость**, поскольку изученные реакции легли в основу общих методов построения $(sp^2)C-C$ и $(sp^2)C-S$ связей без использования катализа переходными металлами.

Экспериментальная часть содержит описание синтеза соединений, их спектральные и аналитические данные, а также характеристики используемых в работе приборов, фотореакторов. Следует особо отметить, что разработанные экспериментальные методики позволяют в большинстве случаев масштабировать синтез целевых соединений без потери выходов. **Достоверность** полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех полученных соединений с использованием современных спектральных методов анализа ЯМР 1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P спектроскопии, в том числе, с применением двумерных методик. Брутто-формулы новых соединений подтверждены масс-спектрами высокого разрешения.

Автор выполнил большой объем экспериментальной работы высокого уровня. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в 5 статьях в высокорейтинговых зарубежных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, и рекомендованных диссертационным

советом МГУ для публикации результатов научно-квалификационных работ. Материалы диссертации также были апробированы на 5 российских и международных конференциях. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Волкова А.А. можно заявить, что **цель работы достигнута** и все *запланированные задачи выполнены*. Принципиальных недостатков в работе Волкова А.А. нет. Замечания не затрагивают сущность работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

- Из литературного обзора следовало бы исключить результаты, полученные автором диссертации и изложенные также в главе «Обсуждение результатов».

- При оптимизации условий арилирования соединений с активной метиленовой группой были обнаружены побочные продукты протодегалогенирования (3аа и 6аа), доля которых зависит от типа и количества используемого основания. Как этот результат можно прокомментировать с учетом радикального механизма реакции? Также возникает вопрос по поводу снижения выхода целевого продукта арилирования при замене арилбромидов на арилиодиды: почему в этом случае конверсия исходного 4-иодацетифенола ниже (табл. 3.1.1)?

- Автор разработал удобную однореакторную процедуру синтеза *S*-арил-*O*-алкилксантогенатов из алифатических спиртов (схема 3.3.5), применим ли данный метод для фенолов в качестве исходных соединений?

- Для постмодификаций *S*-арилтиоацетатов **10а-е** (схема 3.2.5) и *S*-арилксантогенатов **16** (схемы 3.3.6, 3.3.7) следовало бы привести в тексте обсуждения результатов краткие комментарии относительно используемых условий превращений и ссылки на литературные источники. В экспериментальной части отсутствуют названия ряда продуктов превращений.

- Автор разработал эффективный метод синтеза арил(алкил)сульфидов с использованием солей диарилиодония. С учетом результатов раздела 3.2, по-видимому, представляет интерес использование в реакции с *O*-

алкилксантогенатами арилгалогенидов, как более «атом-экономичных» исходных соединений.

- Изучение экспериментальной части затрудняет отсутствие формул. Для циклической иодониевой соли **19u** вообще нет ни формулы в тексте, ни названия в экспериментальной части. Для иодониевой соли **19g** представляется сомнительным КССВ 16 Гц для протонов ароматической области. Для масс-спектрометра следовало бы указать более подробные характеристики, отсутствуют марки ЯМР- и масс-спектрометров.

- В целом, автореферат и диссертация хорошо оформлены, однако имеется небольшое количество опечаток, терминологических и стилистических погрешностей. Например, номер **16i** используется для двух разных соединений (схема 3.3.4 и текст, стр.109-110); термин «..в полуоднореакторном режиме» (стр. 75, схема 3.1.5); фразы «Связь С–S может также зародиться...» (стр. 117); «Альтернативной стратегией синтеза, основанной на противоположном разобщении связи С–S,...» (стр. 117);

Очевидно, что указанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общую высокую оценку диссертационной работы Волкова А.А. Содержание диссертации **соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия по направлениям:** (1) Выделение и очистка новых соединений; (2) Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования, (3) Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; (4) Развитие теории химического строения органических соединений.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук

Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических методов арилирования C- и S-нуклеофилов в отсутствие катализа переходными металлами, а ее автор, **Волков Алексей Александрович** 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

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

Телефон: +74959393969

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

Наименование организации:

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

18 октября 2024 г.