

“УТВЕРЖДАЮ”

И.о. проректора по научной и исследовательской деятельности ФГАОУ ВО “Южный федеральный университет”, доктор химических наук, с.н.с.

Анатолий Викторович Метелица

“ 8 ” февраля 2019 г.

### Отзыв ведущей организации

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования “Южный федеральный университет” на диссертационную работу *Серебренниковой Полины Олеговны* “Окислительные дегидрогенизационные кросс-сочетания высоко- и низкоактивированных реакционных партнеров в трехкомпонентных системах”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

### Актуальность темы

Диссертационная работа П.О. Серебренниковой связана с актуальным направлением органической химии, а именно развитием методов C-N функционализации ароматических, гетероароматических и элементоорганических соединений. Эти методы не только отвечают принципам “зеленой химии”, но и позволяют получать вещества близкие по своей структуре биологически и фармацевтически значимым молекулам.

### Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация представлена на 130 страницах машинописного текста, содержит 41 схему, 19 таблиц, 28 рисунков. Диссертация имеет традиционную структуру и включает введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, заключение и список цитируемой литературы (154 наим.).

*Литературный обзор* посвящен описанным в последние годы окислительным реакциям C-N/X-N ( $X = C, N$ ) сочетания, приводящим к образованию биариллов и бигетариллов. Собственно обзору предшествует краткая (2 стр.) справка об общих методах синтеза указанных соединений со ссылками на опубликованные обзоры, имеющие отношение к данной теме (49 наименований). Далее рассмотрены превращения, в которых принимают участие высоко активированные сочетающиеся партнеры, с выраженными по отношению друг к другу нуклеофильными и электрофильными свойствами. В роли электрофильного партнера выступают  $\pi$ -дефицитные азины, их N-оксиды или конденсированные производные. Нуклеофильной компонентой служат  $\pi$ -избыточные молекулы (тиофены, индолы, полифенолы и т.д.) или литийорганические соединения. Все представленные в данной

части обзора исследования выполнены под руководством академиков О.Н Чупахина и В.Н. Чарушина, что свидетельствует о несомненном лидерстве этой научной группы в данной области.

Вторая часть обзора суммирует реакции C-H/X-H (X = C, N) сочетания с участием соединений гипервалентного йода. Последние, с одной стороны, выступают в качестве мягких окислителей, а с другой - обеспечивают механизм, подобный механизмам реакций, катализируемых комплексами переходных металлов. Обзор убедительно демонстрирует высокий синтетический и прикладной потенциал реакций данного типа.

**Обсуждение результатов.** Раздел 2.1 посвящен синтезу планарно хиральных 1,2-дизамещенных производных ферроцена и цимантрена, содержащих азинильный (хинолил-2, хиноксалин-2-ил), арилсульфоксидный, дифенилфосфиновый или  $\alpha$ -дифенилфосфиноэтильный заместители и способных выступать в качестве бидентатных лигандов. Диссертант использовал два альтернативных подхода к указанным соединениям: катализируемое комплексами палладия сочетание по Негиши между 2-бромазином и цинкорганическим производным металлоцена (полученным из литийметаллоцена) и классическую окислительную  $S_N^H$ -реакцию между незамещенным азином и литийметаллоценом с последующим окислением  $\sigma^H$ -аддукта DDQ. Сравнение результатов показало, что  $S_N^H$ -реакция протекает, как правило, более эффективно, с большей диастереоселективностью и позволяет упростить синтез за счет сокращения стадий трансметаллирования и введения галогена в азиновое ядро.

В разделе 2.2 представлены результаты применения полученных 1,2-дизамещенных металлоценов в качестве хиральных P,N-лигандов в асимметрическом синтезе. Показано, что использование [2-(хинолил-2)ферроцен-1-ил]дифенилфосфина **10a** и ( $R_{Fc}$ )-1-(хинолил-2)-2-( $\alpha$ -(R)-дифенилфосфиноэтил)ферроцена **25a** в Pd-катализируемой реакции между (1,3-дифенилаллил)ацетатом и диэтилмалонатом приводит к аллильному замещению с высокой степенью энантиоселективности и высоким выходом. Установлено, что рутениевые комплексы на основе лигандов **10a** и **25a** эффективно и стереоселективно катализируют восстановление алифатических и (гетеро)ароматических кетонов до спиртов (4 примера), а серебряные комплексы на основе тех же лигандов катализируют реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения между азометин-идами, генерируемыми *in situ* из N-арилиденглицинатами, и малеимидами. Дополнительно к этому изучен потенциал ( $R_{Fc}$ )-1-(хинолил-2)-2-( $\alpha$ -(R)-гидроксиэтил)ферроцена **22a** как хирального лиганда в реакции асимметрического присоединения диэтилцинка к 4-R-бензальдегидам. Выявлена, хотя и не обсуждена, чувствительность данного превращения к природе заместителя R в ароматическом ядре альдегида.

Наиболее интересным и значимым по своей новизне представляется *раздел 2.3* диссертации, посвященный реакции окислительного аминирования  $\pi$ -избыточных карбоаренов гетероароматическими аминами (аминопиридинами и аминохинолинами) в присутствии соединений гипервалентного йода. Необычен механизм данного превращения, в ходе которого под действием  $I^{III}$  из гетероароматического амина, по сути, формируется электрофильная частица, атакующая нуклеофильный карбоарен. Это как бы обращенный вариант более привычных методов такого рода, в которых нуклеофилом служит амин, атакующий электрофильный субстрат. При этом соединения  $I^{III}$  играют двойную роль: сначала генерируют из амина реакционноспособную электрофильную частицу, а затем ацетоксидбензольный фрагмент элиминируется из промежуточного реакционного комплекса (служит вспомогательной уходящей группой). Диариламины – весьма важный с точки зрения медицинской химии класс органических соединений. Не случайно публикация по результатам этих исследований за три года набрала 40 цитирований. Интригует вопрос о широте применения данного метода, в частности возможности использовать его для окислительного аминирования гетероароматическими аминами в присутствии соединений гипервалентного йода соединений анилинового типа, в частности, *N,N*-диметиланилина. Соединения гипервалентного йода использованы диссертантом также в циклизации (гет)арилгидразонов азин-2-карбальдегидов в 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]азины (-пиримидины, -хиноксалины, -хинолины). Реакция протекает в мягких условиях и с хорошими выходами. Получена большая серия новых потенциально биологически активных триазолоазинов.

В *Экспериментальной части* диссертации представлены подробные (следовательно, воспроизводимые) методики синтеза соединений, а также таблицы с их спектральными характеристиками и данными элементного анализа.

Далее следует раздел, который диссертант назвал *Заключение*, в котором суммированы итоги работы.

### Научная новизна

Впервые планарно хиральные азинилметаллоцены получены с помощью реакции Негиши и выполнено сравнение данного подхода к синтезу указанных соединений с классической окислительной  $S_N^H$ -реакцией с участием литийметаллоценов и азинов.

Впервые установлено, что планарно хиральные азинилметаллоцены служат эффективными хиральными P,N-лигандами в асимметрическом синтезе: восстановлении алифатических и (гетеро)ароматических кетонов до спиртов; 1,3-диполярном циклоприсоединении между азометин-идами, генерируемыми *in situ* из *N*-арилиденглицинатов, и малеимидами; присоединения диэтилцинка к 4-*R*-бензальдегидам.

Разработан принципиально новый метод синтеза диариламинов, основанный на взаимодействии низкоактивированных субстратов – аминоазинов и карбоаренов – в присутствии соединений гипервалентного иода (Ш).

#### **Практическая значимость работы**

Предложены эффективные и селективные методы СН-функционализации ароматических, гетероароматических соединений и элементарорганических соединений. Показано, что полученные с использованием этих методов планарно хиральные азинилметаллоцены (ферроцены и цимантрены) могут быть использованы как эффективные хиральные Р,N-лиганды в разнообразных реакциях асимметрического синтеза.

#### **Достоверность результатов и обоснованность выводов**

Достоверность и обоснованность выводов и результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Подходы и методы основаны на анализе литературных данных. При установлении состава реакционных смесей и структуры полученных соединений диссертант использовал современные физико-химические методы идентификации органических соединений: ядерный магнитный резонанс на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$ , включая корреляционные методики, масс-спектрометрию, элементный и рентгеноструктурный анализ, поляриметрию, высокоэффективную жидкостную и сверхкритическую флюидную хроматографию.

#### **Публикации и апробация работы**

Основные результаты диссертации опубликованы в форме 4 научных статей в журналах, входящих в перечень ВАК, и апробированы на 10 конференциях национального и международного уровней. Высокий уровень международных научных журналов Organic Letters (IF 6.492), the Journal of Organic Chemistry (IF 4.805) и Molecules (IF 3.098), в которых опубликованы результаты работы, может служить дополнительным показателем достоверности результатов, получивших экспертную оценку в ходе рецензирования статей. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы П.О. Серебренниковой.

#### **Соответствие паспорту специальности**

Содержание диссертации полностью соответствует паспортам специальностей 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.08 – Химия элементарорганических соединений. В частности, по следующим пунктам паспорта специальности 02.00.03 – Органическая химия:

- Выделение и очистка новых соединений.
- Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования.
- Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

А также следующим пунктам паспорта специальности 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений:

- Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений.
- Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений.
- Создание технологий синтеза элементоорганических соединений.

#### **Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Предложены новые эффективные и селективные методы СН-функционализации ароматических, гетероароматических и элементоорганических соединений. Проведено сравнение различных методов СН-функционализации (классических реакций  $S_N^H$ -типа, катализируемых комплексами переходных металлов и промотируемых соединениями гипервалентного йода кросс-сочетаний) и сделаны выводы об их эффективности, селективности и ограничениях. Все это вносит существенный вклад в синтетические методы органической и элементоорганической химии.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации**

Предложенные методы синтеза представляют интерес для многих научных центров, где ведутся исследования по химии гетероциклов как в России (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Новосибирский и Иркутский институты органической химии СО АН РФ, НИИФОХ Южного центра РАН и др.), так и за рубежом. Результаты работы могут быть использованы в практикумах и теоретических курсах, проводимых и читаемых в ряде ведущих российских вузов, включая Санкт-Петербургский университет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Уральский федеральный университет, Южный федеральный университет, Новосибирский университет, Северо-Кавказский федеральный университет и др.

#### **Замечания по диссертационной работе**

1. Слишком общее название диссертации, что, по-видимому, связано с попыткой связать не очень связанные между собой части диссертации. По большому счету, в диссертации представлены реакции, протекающие по различным механизмам:  $S_N^H$  (АО), Pd-катализируемое сочетание по Негиши и реакции с участием соединений  $I^{III}$  со своими специфическими механизмами, один из которых скорее близок к электрофильному ароматическому замещению. Эти реакции трудно сравнивать между собой, тем более что как субстраты, участвующие в этих превращениях, так и продукты представляют собой различные классы органических соединений.

2. Поставив как одну из целей “сравнительное экспериментальное изучение взаимодействий в системах А+В+окислитель”, диссертант в обзоре мало внимания

уделяет механизмам конкретных превращений. При этом в Заключении основной акцент делает именно на механизмах! Так, превращения, представленные на схемах 7-10, - типичные реакции гетарилирования, в которых принимают участие гетероароматические катионы азиния. Последние - активные электрофилы, атакующие  $\pi$ -избыточную молекулу (например, тиофена), что приводит к образованию электрофильного  $\sigma$ -комплекса и его ароматизации через депротонирование. Именно так образуется дигидроаддукт Л5. Напротив, при использовании литийорганических соединений в качестве нуклеофилов реакция протекает через нуклеофильный  $\sigma^H$ -комплекс. И уж если автор заявляет, что в обзоре он будет акцентировать внимание на стадии окисления (с.12), то нельзя не заметить, что превращение Л26→Л30 (схема 12) - это типичное *кине*-замещение, а превращение Л31→Л32 (схема 13) - классическая реакция окислительного нуклеофильного замещения водорода. А как протекает, например, представленная на схеме 6 фотоиндуцируемая каталитическая реакция образования бигетариллов?

В чем-то аналогична и ситуация и со второй частью обзора. Например, на с. 23 автор пишет: "Как и в предыдущем случае, реакция начинается с лигандного обмена между PIFA и карбонильным субстратом с образованием енамина." При этом в схеме 21, на которую ссылается диссертант, исходное соединение представлено структурой Л55, в которой отсутствует карбонильная функция, и не понятно о каком промежуточном енамине идет речь. Или отмечая, что замена одного субстрата в реакции Л66 + Л67→Л68 ведет к смене механизма, диссертант не задается вопросом: почему это происходит? Краткость - не всегда уместна, иначе литобзор теряет в своей глубине. Наконец, превращения, представленные в этом разделе, приводят не к заявленным в названии обзора биарилам или бигетарилам, а к конденсированным полиядерным гетеросистемам (схемы 21-28), диариламинам (схема 29), алкил- и ацилгетаренам (схема 30).

3. Остальные замечания касаются оформления диссертации. Спектры, представленные на рис. 2, не соответствуют изображенным структурам. Так, верхний спектр отвечает структуре 5а, а нижний - 9а. Согласно описанию в тексте сигналы ароматических протонов соединений 5 лежат в области 7.2-9.5 м.д., а на рисунке (с учетом предыдущего замечания) - это область 7.2-8.2 м.д. Аналогично для соединений 9 область сигналов ароматических протонов описана как 7.3-9.1 м.д., а на рисунке - это 7.2-8.1 м.д.

При анализе оптической чистоты продуктов 15 использовалось два метода - ВЭЖХ и СФХ. Они дали плохо сопоставимые результаты:  $dr = 95:15$  (ВЭЖХ) и  $50:50$  (СФХ). Как объяснить такое расхождение? На результаты какого метода опирался диссертант?

В записи ЯМР спектров значения констант спин-спинового взаимодействия необходимо приводить с точностью до десятых, это же относится и к величинам химсдвигов углеродных ядер. В записях  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров присутствуют отнесения сигналов. Записывались ли корреляционные спектры для всех соединений? В записи масс-спектров высокого разрешения обычно ограничиваются цифрами с четырьмя знаками после запятой, а значения частот в ИК спектре указывают целым числом. Для некоторых соединений в экспериментальной части (например, 17, 20а, 20б) не указаны температуры плавления.

На рис.7, 9, 16, 17 и 22 нет ссылок в тексте. В названиях рисунков 7 и 9 не указан метод хроматографирования.

Ошибки в номенклатуре: соединения Л546 не индоллихинолиноны, а индолохинолиноны (с.22); соединение 26 должно быть названо (1,3-дифенилаллил)ацетат, пропиенильного радикала не бывает (с.41); соединение 32а - метиловый эфир (1S,3R,3aS,6aR)-3-(4-бромобензил)-5-метил-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-карбоновой кислоты (аналогичная ошибка для 32в на с.52); не 2-гидразинпиримидин, а 2-гидразинилпиримидин (с.66); не трис-о-фурилфосфин, а три(2-фурил)фосфин (с.71).

#### Заключение по диссертации

Диссертационная работа Серебренниковой Полины Олеговны "Окислительные дегидрогенизационные кросс-сочетания высоко- и низкоактивированных реакционных партнеров в трехкомпонентных системах" является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи разработки эффективных и селективных методов СН-функционализации ароматических, гетероароматических соединений и элементоорганических соединений. Диссертация полностью соответствует критериям, установленным для кандидатских диссертаций Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года "О порядке присуждения ученых степеней" с изменениями и дополнениями, содержащимися в постановлении Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года за № 335.

Автор диссертации, Серебренникова Полина Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений.

Отзыв на диссертацию Серебренниковой Полины Олеговны "Окислительные дегидрогенизационные кросс-сочетания высоко- и низкоактивированных реакционных партнеров в трехкомпонентных системах" подготовлен доктором химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессором кафедры органической химии химического факультета Южного федерального университета Гулевской Анной

