

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Щепочкина Александра Владимировича «Прямая нуклеофильная С-Н функционализация азинов. Электрохимическая версия», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Одним из современных и перспективных направлений органической химии является прямая функционализация связей углерод-водород. Классические методы функционализации ароматического ядра – это электрофильное замещение водорода ($S_E^H Ar$) и нуклеофильное замещение легко уходящих групп ($S_N^{Pso} Ar$). Современные требования атомной экономии проведения реакции, а также экологическая безопасность реализуемых процессов накладывают явные ограничения на данные методы, так как в них применяются агрессивные реагенты (галогены, азотная, серная кислоты и т.д.), жесткие условия и зачастую необходима предварительная модификация арена. Реакции кросс-сочетания, широко распространенные в последние десятилетия, также не лишены недостатков и требуют присутствия галогена, переходных металлов, дополнительных лигандов. В связи с этим все большее внимание химиков-синтетиков привлекает развитие прямых кросс-сочетаний в построении связей С-С и С-Х (Х-гетероатом) через прямую функционализацию С-Н связи. Существует два основных подхода такой функционализации – с использованием катализа переходными металлами или безметалльной методологии. С точки зрения экологичности процессов, безусловно, более интересны свободные от металлов методы. Это реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода – $S_N^H Ar$. Развитию именно этого метода и посвящена диссертационная работа Александра Владимировича. На сегодняшний день принято считать, что $S_N^H Ar$ реакции протекают по двухстадийной схеме. Первая стадия – обратимое присоединение нуклеофила к субстрату с образованием σ^H -аддукта. Вторая стадия – ароматизация σ^H -аддукта, которая протекает в окислительных условиях. В этом отношении привлекательно выглядит использование электрического тока как наиболее дешевого и экологически чистого реагента. Именно электрохимические методы позволяют реализовать однореакторный, одностадийный, атом-экономный вариант окислительного сочетания, отвечающий принципу PASE (Pot-Atom-Step-Economic), а также дают возможность получить больше информации о механизмах реакций.

Таким образом не вызывает сомнений **актуальность** темы диссертации А.В. Щепочкина «Прямая нуклеофильная С-Н функционализация азинов. Электрохимическая версия»

В работе четко сформулированы цели и грамотно поставлены и успешно решены задачи для достижения этих целей. Основная цель – разработка метода прямой функционализации C(sp²)-Н связи в азинах в условиях электрохимического окисления.

Результаты исследований А.В. Щепочкина представлены в диссертации объемом 121 страница. Работа состоит из введения, литературного обзора, основной главы с изложением результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, списка условных сокращений и списка цитируемой литературы (169 наименований работ отечественных и зарубежных авторов).

Литературный обзор (45 стр., 130 наименований работ) посвящен анализу известных методов прямой нуклеофильной функционализации C(sp²)-Н связей в аренах и гетероаренах электрохимическими методами. Следует отметить, что диссертант является соавтором обзорной статьи (A. V. Shchepochkin, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, V. A. Petrosyan // Russ. Chem. Rev. – 2013. – V. 82. – I. 8. – P. 747-771.), посвященной систематизации основных направлений и тенденций в электрохимии нуклеофильных реакций кросс-сочетания, сопровождающихся прямой функционализацией C-H связи. В обзоре литературы приведен расширенный вариант данной статьи, дополненный более поздними публикациями вплоть до 2017 года. Обзор хорошо структурирован, показан синтетический потенциал электрохимических нуклеофильных реакций кросс-сочетания с образованием C-C, C-N, C-O, C-P, C-S и C-Галоген связей. Рассмотрены механизмы предлагаемых реакций.

Основные достижения диссертации изложены в обсуждении результатов (25 стр., 27 наименований работ) ясно, последовательно и аргументировано. На первом этапе работы диссертант осуществил синтез широкого ряда 9,10-дигидроакридинов, содержащих 9-C-нуклеофильный фрагмент, изучил их электрохимические свойства, установив их потенциалы окисления (методом циклической вольтамперометрии). Было установлено влияние введения донорных заместителей на снижение потенциалов окисления σ -аддуктов. Причем для объяснения данного факта были привлечены квантово-химические расчеты и рентгеноструктурный анализ. Далее, получив необходимые характеристики, все σ -аддукты были окислены до солей акридиния. Полученные результаты позволили диссертанту сформулировать заманчивую синтетическую задачу – осуществить прямое арилирование или гетарилирование катиона акридиния и некоторых азинов, минуя стадию выделения σ^H -аддуктов. Что и было осуществлено с выходами от высоких до практически количественных. Данный результат был опубликован в высокорейтинговом журнале Green Chemistry. Далее (раздел 2.3), исследуя синтетический потенциал реакции, А. В. Щепочкин

изучал электрохимическую ароматизацию акридинов, замещенных в 9-м положении N, S, P и O-центрированными нуклеофилами. Однако, при их препаративном электрохимическом окислении количественно выделяется только исходный катион акридиния с элиминированием гетероциклического нуклеофильного фрагмента. Исключением стала впервые осуществленная PASE реакция электрохимического аминирования катиона акридиния аммиаком или первичными аминами (раздел 2.4). Проведенные термодинамические исследования позволили автору объяснить различия в механизмах окисления с одной стороны 9-C и 9-NH-нуклеофилов и с другой – 9-N,S,P и O нуклеофилов с позиций стандартных потенциалов и значений энергий диссоциации связей.

Несомненным плюсом в диссертации А. В. Щепочкина является проведение биологических исследований, что переводит работу из плоскости чисто фундаментального исследования в прикладную область. Среди исследованных производных акридина найдены соединения, обладающие свойствами эффективных ингибиторов холинэстераз, что может быть перспективным для создания полифункциональных препаратов терапии нейродегенеративных заболеваний.

В экспериментальной части (22 стр., 17 наименований работ) описаны методы синтеза исходных 9-замещенных дигидроакридинов, их характеристики, а также характеристики ароматизованных акридинов. Приведен список используемых приборов и оборудования, дано описание методов квантово-химических расчетов и электрохимических исследований.

Работа выполнена тщательно, на высоком научном уровне, что подтверждается публикациями в ведущих отечественных и высокорейтинговых зарубежных журналах. Актуальность исследований А. В. Щепочкина подтверждается их поддержкой различными фондами и грантами. Применение широкого спектра физико-химических и расчетных методов анализа не вызывает сомнений в достоверности полученных в работе результатов. Все выводы надежно обоснованы.

Научная новизна полученных результатов не вызывает сомнения и состоит в разработке универсального PASE метода арилирования и гетарилирования азинов в условиях электрохимического окисления. Впервые реализовано электрохимическое S_N^H аминирование катиона акридиния первичными аминами. Также показано важное влияние природы нуклеофила на характер электрохимической ароматизации гетероциклических σ^H -аддуктов. Получены новые экспериментальные и теоретические данные о механизме S_N^H реакций.

Практическая значимость работы состоит в разработке прямого метода электрохимического арилирования и гетарилирования азинов, получении ряда соединений.

обладающих свойствами эффективных ингибиторов холинэстераз и проявляющих высокую радикал-связывающую активность, что делает перспективным их использование для создания многофункциональных препаратов терапии нейродегенеративных заболеваний. Наличие двух патентов также свидетельствует о практической значимости работы.

1. Диссертация отличается аккуратным и тщательным оформлением, *количество опечаток и неточностей крайне незначительно*:

Стр. 7, строка 16. Вместо «карбоксилэстеразы» необходимо писать «карбоксилэстеразы». Стр. 8, строка 6. Та же опечатка. Стр. 12, предложение под таблицей 1.1. вместо «позволяет снимать UV/Vis спектры» необходимо «позволяет регистрировать UV/Vis спектры». Стр. 75, схема 2.8 нужно «диссоциация». Стр. 101, строка 1, нужно «аминирование».

2. *Замечания по оформлению работы*

- отсутствие расшифровки радикалов в подписях к схемам реакций затрудняет восприятие материала.
- в тексте диссертации не приведены ссылки (кроме обзорной статьи в Успехах химии) на опубликованный автором материал диссертации.
- в некоторых ссылках списка литературы отсутствует первый автор перед названием статьи

3. *Вопросы по существу работы:*

- Большинство соединений, представленных в диссертационном исследовании, синтезированы впервые. Однако ряд соединений был получен ранее до работ диссертанта с использованием химических методов. Проводилось ли сравнение, какой из методов эффективнее, химический или электрохимический?
- Проводился ли масштабируемый препаративный электролиз на граммовые количества продуктов? Возможна ли реализация предлагаемых процессов на крупных электрохимических установках?
- Какое время обычно занимал электрохимический процесс? Временной параметр – один из важнейших показателей эффективности химической реакции, однако в тексте работы нет упоминаний о длительности реакций.

Сделанные замечания не носят принципиального характера, не затрагивают общих выводов диссертации и не снижают благоприятного впечатления от рецензируемой работы. Диссертация А. В. Щепочкина представляет собой цельное, логичное, завершённое исследование, имеющее перспективы практического использования.

Полученные научные и прикладные результаты *являются значимыми и могут быть использованы* для разработки новых методов электрохимического синтеза в ведущих

научных и научно-образовательных центрах страны, таких как МГУ, ИОХ РАН, ИНЭОС РАН (все Москва), ИОФХ РАН (Казань), СПбГУ, СКФУ (Ставрополь, Пятигорск), ИОС УрО РАН (Екатеринбург) и др.

Учитывая вышеизложенное можно утверждать, что диссертационная работа А. В. Щепочкина является научным исследованием, которое по своей актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет всем требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и автор, Александр Владимирович Щепочкин, **безусловно заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.**

Официальный оппонент	Верещагин Анатолий Николаевич
Наименование организации:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
Почтовый адрес:	119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47
Телефон:	8-(499)-137-38-42
Адрес электронной почты:	vereshchagin@ioc.ac.ru
Должность:	Ведущий научный сотрудник лаборатории аналогов карбенов и родственных интермедиатов.
	Доктор химических наук, специальность 02.00.03 – органическая химия

20 февраля 2018 г.

Вер

А.Н. Верещагин

Подпись Верещагина А.Н. заверяю
Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец