О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Тресцовой Марии Александровны на тему: “Окислительная фотокаталитическая нуклеофильная С-Н функционализация азинов”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 - органическая химия и 02.00.15 - кинетика и катализ.

В настоящее время связь С-Н в ароматических и гетероароматических соединениях рассматривается как перспективная группа, которая способна к разнообразной функционализации, что предоставляет широкие возможности для ее практического применения в сложном синтезе. Такие прямые подходы к получению органических соединений потенциально ведут к существенному упрощению методик синтеза. В связи с этим окислительная С-Н функционализация воспринимается в качестве привлекательной синтетической методологии.

Известно, что С-Н функционализации можно осуществлять в катализируемом металлами и их комплексами варианте. Однако, токсичность, высокая стоимость некоторых металлов и необходимость очистки от них продуктов реакции накладывает определенные ограничения на их использование в промышленности.

Этих недостатков лишены реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода, среди которых представляются особенно перспективными окислительные нуклеофильные С-Н функционализации.

Среди важнейших достоинств такого подхода следует указать прежде всего на простоту проведения реакций, отсутствие необходимости в предварительной функционализации соединений, и соответственно высокая атомная эффективность, сокращение количества стадий, а поскольку одним из продуктов реакции является вода, то и экологичность процесса.

Одним из ключевых вопросов в реализации этого подхода является подбор подходящего окислителя, который может представлять определенную сложность.

В свете сказанного не возникает сомнений в актуальности, теоретическом и практическом значении темы работы М. А. Тресцовой, посвященной разработке общего подхода, в основе которого лежит неописанное ранее использование в реакциях окислительной нуклеофильной С-Н-функционализации в качестве эффективных катализаторов фотоокисления наноразмерного TiO_2, который отличается химической стабильностью, дешевизной и низкой токсичностью.

Уральская школа химиков в последние десятилетия уделяет большое внимание изучению синтетических возможностей прямого сочетания π-дефицитных гетероциклов с разнообразными нуклеофильными реагентами. Использование этой новой прогрессивной методологии позволяет проводить фактически в одну стадию С-Н-функционализацию азинов.

Изложению собственных данных предшествует написанный на высоком уровне обстоятельный обзор, посвященный окислителям, наиболее часто используемым в реакциях С-Н функционализации азинов и в аналогичных превращениях, который вполне отвечает теме диссертации и не оставляет сомнений в новизне ее основных достижений.

Важнейшим результатом работы является экспериментальная разработка неописанной ранее методологии проведения нуклеофильных С-Н функционализаций (S_N^H реакций) в гетероаренах с использованием гетерофазного фотокатализа. Прежде всего следует упомянуть, что впервые предложен простой, атом-экономный метод прямой окислительной С-Н функционализации азинов с (гетеро)ароматическими нуклеофилами, который позволяет получать в результате реакции их кросс-сочетания бигетарилы в условиях фотокатализа в присутствии TiO_2 в большинстве случаев с высокими выходами.

Необходимо также отметить, что реакции этого типа в ряду азинов имеют достаточно общий характер, в них вступают моно-, ди-, триазины как бензоаннелированные, так и неаннелированные, причем взаимодействие гетероаренов с гетероароматическими нуклеофилами протекает региоселективно, образование побочных продуктов не происходило.

Установлено, что менее электронодефицитные гетероциклы, такие как пиридин, хинолин, изохинолин не дают продуктов взаимодействия.

Несомненный интерес в диссертации вызывает исследование реакции окисления аддуктов, которые образуются в присутствии кислот из протонированных 1,3-диазинов и нуклеофильных реагентов, в аэробных условиях в присутствии TiO_2 в качестве фотокатализатора при УФ-облучении. Окисление аддуктов при этом в присутствии щелочи происходило количественно. Детальное изучение этих превращений, которые указывают на механизм протекания окислительной нуклеофильной С-Н функционализации одно из достоинств диссертационной работы.

Примечательно, что особенно легко, с наиболее высокими выходами при комнатной температуре протекают реакции окислительного кросс-сочетания четвертичных и протонированных солей гетероциклов с электроноизбыточными гетероциклами. Среди неактивных в этих реакциях четвертичных солей оказались только производные незамещенных пиридина, хинолина и изохинолина. Важно подчеркнуть, что диссертантом найдены примеры окислительной нуклеофильной С-Н функционализации в присутствии фотокатализатора TiO_2 также в ряду производных азинонов, что существенно расширяет область применения предлагаемой методологии. При этом установлено, что некоторые из них реагируют с индолами и пирролами в уксусной кислоте с высокими выходами до 99%.

Найденные условия были применены авторами в реакциях гетероаренов с диэтиланилином в качестве ароматического нуклеофила. В кислой среде происходит легкое присоединение с образованием соответствующих σ^H-аддуктов, которые окисляются до гетарилбензолов изучаемой системой на основе фотокатализатора TiO_2, воздуха и УФ-света с выходами до 95%.

Интересно, что амбидентные ароматические соединения, такие как анилин и фенолы, в их анионной форме, также могут участвовать в обсуждаемых реакциях окислительного кросс-сочетания как *C*-нуклеофилы. Высокую реакционную способность в этих реакциях демонстрирует четвертичная соль *N*-метилакридиния. Выходы целевых соединений достигают 90%. Следует

заметить, что образование побочных продуктов *N*- и *O*-присоединения в реакциях с анилином и фенолами не было обнаружено.

Особо следует подчеркнуть, что, хотя некоторые из бигетарилов были получены ранее, при использовании фотокаталитической системы на основе O_2/TiO_2/УФ наблюдается значительное снижение температуры процесса до комнатной, времени получения с дней до часов, существенное увеличение выходов, в отдельных случаях на 50%. Причем реакции нуклеофильной С-Н функционализации этого типа не требуют присутствия *N*-оксидной группы.

Таким образом, было показано, что окислительная нуклеофильная фотокаталитическая С-Н функционализация азинов в присутствии TiO_2 несомненно является эффективной, высоко селективной, простой, атом-экономной и экологически безопасной синтетической методологией.

К важнейшим экспериментальным результатам работы следует также отнести нуклеофильную фотокаталитическую С-Н функционализацию азинов в аэробных условиях в присутствии композитного материала CdS/TiO_2 при облучении не УФ-, а видимым светом для приближения процесса к требованиям «зеленой» химии. Причем диссертантом было установлено, что загрязнение реакционной массы ионами кадмия при проведении реакции практически не происходит, их содержание в жидкой фазе значительно ниже ПДК. Условия проведения реакции для CdS/TiO_2 почти полностью совпадают с таковыми для чистого TiO_2.

Диссертант установил, что фотокаталитические С-Н функционализации азинов гетероароматическими нуклеофилами в присутствии CdS/TiO_2 проходят в мягких условиях, выходы целевых продуктов высокие. В качестве нуклеофильных реагентов им использовались также соединения, фрагменты которых перспективны для синтеза природных веществ и лекарственных средств.

То есть, разработанный метод обладает важными признаками зеленой химии: окислитель – кислород воздуха, побочный продукт – вода, легко отделяемый катализатор, высокие выходы, отсутствие гомосочетаний реагентов.

В результате синтезирован большой ряд бигетарилов, представляющий интерес для медицинской химии и материаловедения.

Большим достижением работы стали результаты изучения механизма реакций нуклеофильной С-Н функционализации азинов в гетерофазных окислительных условиях в присутствии фотокатализатора TiO_2. По предполагаемому механизму, реакции этого типа протекают по схеме «присоединение-окисление» с формальным отщеплением гидрид-иона. Для последующей ароматизации интермедиата необходим окислитель, который приводит сначала к удалению из него пары электронов, а затем к уходу водорода в виде катиона водорода. Известно, что окислительные процессы с участием TiO_2 происходят на его поверхности в результате возникновения электронно-дырочной пары при облучении, что приводит к взаимодействию электрона с молекулой кислорода и образованию супероксидного радикала.

Авторы впервые представили спектроскопические доказательства наличия супероксидного и других радикалов в нуклеофильной С-Н функционализации азинов в присутствии TiO_2. Методом ЭПР с использованием спиновых ловушек были получены новые данные о механизме нуклеофильной С-Н функционализации азинов в присутствии системы воздух/TiO_2/УФ-свет. Таким образом, экспериментально установлено образование в этих условиях супероксидного радикала и подтверждено участие в реакции *N*-центрированных радикалов.

Заслуживают особого внимания и высокой оценки результаты исследований нуклеофильной С-Н функционализации азинов под действием дипиррилметанов в присутствии системы воздух/TiO_2/УФ-свет. В результате были синтезированы производные моно- и диазинилдипиррилметанов - перспективные прекурсоры для получения флуорофоров BODIPY. Как правило гетарил-BODIPY получают с помощью многоступенчатого синтеза. Диссертантом впервые установлено, что дипиррилметаны взаимодействуют с азинами и их производными с образованием азинил- и диазинилдипиррилметанов под действием фотокаталитической окислительной системы воздух/TiO_2/УФ-свет. В качестве азинов в реакцию вводились

производные акридина и оксадиазолопиразина. Продукты моно- и дизамещения были получены с выходами от 38% до 63% в зависимости от условий проведения реакции.

Оригинальной является часть работы, посвященная использованию азинил- и диазинилдипиррилметанов для синтеза флуорофоров BODIPY. Новые производные BODIPY были получены one-pot методом окислением полученных производных дипиррилметанов DDQ и последующим комплексообразованием с $BF_3 \cdot OEt_2$ с выходами до 59%. Очевидно, что предложенный диссертантом подход делает флуорофоры BODIPY изучаемого типа синтетически более доступными.

Значительно повышают потенциал диссертационной работы исследования фотофизических свойств полученных производных BODIPY. Найдено, что в УФ-спектрах бор-акридилдипиррометановых красителей, обладающих одним гетероциклическим остатком, полоса поглощения расположена в более коротковолновой области по сравнению с другими производными. Введение второго акридинового остатка приводит к батохромному сдвигу на 9 нм. Замена акридиновых заместителей на оксадиазолопиразиновые приводит к батохромному сдвигу полосы на 37 нм. Следует отметить, что у соединений, имеющих диметиламиногруппу, наблюдается небольшая люминесценция. В тоже время наличие брома в соединении приводит к сильному увеличению квантового выхода, причем на одном примере квантовый выход возрастает до 72%.

В работе М. А. Тресцовой привлекает практическая направленность исследований, которая заключается в разработке простой атом-экономной методологии С-Н функционализации азинов гетероароматическими и ароматическими нуклеофилами в аэробных условиях в присутствии фотокатализатора TiO_2 или композитного материала CdS/TiO_2. К ее преимуществам можно отнести то, что фотокатализаторы можно отделить от реакционной массы и неоднократно использовать без заметного снижения их активности. Такой подход отвечает требованиям зеленой химии. Разработанная методология позволила также синтезировать ряд новых производных BODIPY.

Заслугой диссертанта является демонстрация большого потенциала разработанной методологии нуклеофильной С-Н функционализации гетероаренов с использованием гетерофазных фотокаталитических систем, который впечатляет своим разнообразием. Всего в работе синтезировано более 70 соединений. Эту трудоемкую работу, выполненную автором, следует специально отметить.

Несомненным достоинством рецензируемой работы является тщательный анализ физико-химических свойств всех полученных соединений с использованием традиционных методов таких как ЯМР ^{1}Н- и ^{13}С-спектроскопия, элементный анализ, масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ в сочетании с более специальными такими как электронная и ЭПР-спектроскопия, циклическая вольтамперометрия.

На основании изложенного выше можно сделать заключение, что М. А. Тресцовой выполнено большое, целенаправленное исследование как новой методологии нуклеофильной С-Н функционализации гетероаренов с использованием гетерофазных фотокаталитических систем, так и проведен анализ фотофизических свойств синтезированных соединений.

Экспериментальный материал, включенный в диссертацию, выполнен на высоком современном уровне. Работа написана хорошим литературным языком и показывает, что автор в совершенстве владеет современными теоретическими представлениями, используемыми в органической химии, в кинетике и катализе. Полученные результаты и выводы диссертации обоснованы, достоверны и не вызывают сомнений. В ней практически не встречаются опечатки и имеются лишь единичные ошибки в написании формул и названий соединений.

Диссертация существенных недостатков не содержит. Можно указать лишь на некоторые недочеты, имеющие характер пожеланий:

1. Представляется, что литературный обзор выиграл бы, если бы обсуждались в отдельных случаях установленные или предполагаемые механизмы реакций, если такая информация имеется в литературе.

2. Было бы правильным при анализе преимуществ использования наноразмерного TiO_2 Hombifine N, 100% анатаз по сравнению с Degussa P25 и Рутилом привести литературные данные о размерах их частиц.
3. Полезно было бы обсудить литературные данные о преимуществах допирования TiO_2 с помощью CdS по сравнению с другими неорганическими и органическими фотосенсибилизаторами.

Отмеченные недочеты, встречающиеся в диссертации, нельзя считать сколько-нибудь существенными при ее общей оценке.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Материал, изложенный в диссертации, достаточно полно представлен в опубликованных работах. Список собственных публикаций включает 3 статьи в ведущих зарубежных и российском журналах и 9 тезисов, что говорит об объеме и значимости полученных данных. Автореферат диссертации в целом правильно отражает ее основное содержание.

С результатами, полученными при выполнении данной работы, следует ознакомить химиков работающих в области синтеза и исследования гетероциклических соединений, кинетики и катализа на химическом факультете МГУ им. М. В. Ломоносова, в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Институте общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН, Институте проблем химической физики РАН, Институте физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, Казанском государственном университете, Иркутском институте химии СО РАН, Санкт-Петербургском государственном университете, Южном федеральном университете, Центре фотохимии РАН ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Российском химико-технологическом университете им. Д. И. Менделеева, Российском технологическом университете, Институте технической химии УрО РАН ПФИЦ УрО РАН, Институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН и других учреждениях.

На основании вышеизложенного можно утверждать, что диссертационная работа “Окислительная фотокаталитическая нуклеофильная С-Н функционализация азинов” является законченным научным исследованием, по

актуальности, объему экспериментального материала, новизне, практической значимости, доказательности и достоверности полученных результатов соответствует требованиям, установленным пунктами 9-14 “Положения о порядке присуждения ученых степеней” (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842), а ее автор Тресцова Мария Александровна безусловно заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 - органическая химия и 02.00.15 - кинетика и катализ.

Официальный оппонент,
руководитель Центра фотохимии РАН
ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН,

чл.-корр. РАН, проф., д.х.н. Громов Сергей Пантелеймонович

Почтовый адрес: 119421, Москва, ул. Новаторов, д. 7а, корп. 1
Наименование организации: Федеральное государственное учреждение "Федеральный научно-исследовательский центр "Кристаллография и фотоника" Российской академии наук" (ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН)
Телефон: +7-495-935-0116
Адрес электронной почты: spgromov@mail.ru
04.04.2019

НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ
ФНИЦ «КРИСТАЛЛОГРАФИЯ И ФОТОНИКА» РАН
_____/А.Н.Титова/