

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

К настоящему времени, благодаря накопленным экспериментальным данным, стало очевидным, что важнейшим элементом успешного проведения реакций ароматического нуклеофильного замещения водорода является выбор окислителя для стадии ароматизации β -аддукта и, зачастую, эта задача не так тривиальна, как это может показаться на первый взгляд. Работа соискателя выполнена в области исследований, направленных на изучение особенностей протекания реакций нуклеофильного замещения водорода в ароматическом ряду, в рамках направления родоначальником которого по праву является уральская школа химиков-органиков. Она акцентирована на решении проблемы ароматизации β -аддукта - как важнейшего этапа этого процесса. В этом ключе, выполненное в диссертационной работе Щепочкина А.В. исследование применения электрохимических методов для прямой функционализации $C(sp^2)$ -Н связи представляется весьма *актуальным*.

По своей структуре диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам подобного типа. Она содержит введение; обзор литературы; обсуждение собственных результатов; экспериментальную часть; заключение; список литературы. Работа изложена на 121 странице, содержит 42 схемы и 31 таблицу. Список литературы включает 169 наименований работ отечественных и зарубежных авторов. Во введении обоснована актуальность темы, изложены цели и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены основные положения, выносимые на защиту, отмечены методы и методология на которых базировалось диссертационное исследование, отражен личный вклад автора, приведен список конференций и форумов, на которых были апробированы основные результаты.

Литературный обзор, предваряющий обсуждение результатов, посвящен методам прямой нуклеофильной функционализации $C(sp^2)$ -Н связей в аренах и гетероаренах электрохимическими методами. Он хорошо структурирован,

соответствует избранной теме диссертации и содержит актуальные данные, касающиеся тематики исследования. Помимо этого, обстоятельно изложенного материала, автором опубликована обзорная работа, посвященная прямой нуклеофильной функционализации $C(sp^2)$ -H – связей электрохимическими методами (A. V. Shcherpochkin, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, V. A. Petrosyan // Russ. Chem. Rev. – 2013. – V. 82. – I. 8. – P. 747-771.). Из представленного материала, следует, что электрохимические методы прямой нуклеофильной функционализации C-H связей в аренах имеют высокую перспективность, благодаря своей эффективности, и возможности управления процессом. Развитие данной области отвечает принципам ресурсосбережения и экологическим аспектам «зеленой химии».

Во второй главе представлены основные результаты диссертационной работы. В ней аргументированно и достаточно подробно изложена логика синтетического поиска соискателя, обсуждены полученные экспериментальные данные. Эта часть представлена шестью разделами. На начальном этапе исследования (раздел 2.1.) диссертант осуществил синтез ряда 10-метил-9-замещенных дигидроакридинов (18 примеров) в реакции производных акридина с ароматическими C-нуклеофилами. Ввиду разнообразия свойств применявшихся C-нуклеофилов были использованы как реакции прямого нуклеофильного присоединения к солям акридиния (металлорганические соединения, феноляты, анилины), так и трехстадийные палладий катализируемые реакции, включающие кросс-сочетание 9-хлоракридина с замещенными бороновыми кислотами с последующим N-алкилированием и восстановлением полученных продуктов. Полученные дигидросоединения были исследованы методом циклической вольтамперометрии, установлены их потенциалы окисления. Опираясь на расчетные методы и, косвенно, на данные рентгеноструктурного анализа дано объяснение существенного влияния электронодонорных заместителей на потенциал окисления β -аддуктов. Все дигидросоединения в итоге были подвергнуты препаративному электроокислению, позволившему с высокими выходами выделить целевые продукты, в том числе коммерчески востребованный - 9-метил-10-метилакридиний **3к**. На следующем этапе исследований (раздел 2.2.) диссертант, опираясь на полученные данные, разрабатывает метод «сквозного»

арилирования и гетарилирования катиона акридиния и некоторых азинов в условиях электрохимического процесса, что позволило ему получить продукты прямого нуклеофильного замещения водорода в азинах с выходами, близкими к количественным. Следуя логике синтеза в разделе 2.3. соискатель исследует возможность электрохимической ароматизации аддуктов с N,S,P,O-нуклеофилами. Однако, ни одно из 15 предварительно полученных дигидросоединений в условиях эксперимента не образовало желаемого продукта ароматизации. Единственным исключением из этого ряда стала реакция аминирования аммиаком или первичными аминами в однореакторном исполнении. Благодаря своей бесспорной уникальности она резонно была вынесена автором в отдельный раздел как PASE-метод аминирования солей акридиния (раздел 2.4.). На следующем этапе (раздел 2.5) автор обсуждает причины эффективности электроокисления дигидроаддуктов в одних случаях и неудачи в других на основании термодинамических и квантово-химических исследований. Далее он предлагает достаточно простой критериальный метод для первичной оценки направления ароматизации ключевых интермедиатов в S_N^H -процессах. В завершающем разделе автор приводит результаты биологических испытаний. Здесь необходимо отметить, что среди полученных дигидроакридинов были обнаружены соединения, проявляющие выраженные ингибиторные свойства в отношении холинэстераз.

В третьей главе «Экспериментальная часть» описаны общие и частные методики синтеза веществ, полученных в этой работе, а также их спектральные характеристики.

Заключение диссертации выполнено как обобщение полученных результатов в виде семи *обоснованных выводов*, основанных на представленных экспериментальных материалах, по итогам которых автор обрисовывает перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В ходе работы были выявлены общие закономерности влияния заместителей на потенциалы окисления дигидроаддуктов акридинового ряда; разработан действенный, атом-экономный способ синтеза производных 9-арилакридинов; впервые реализован электрохимический вариант S_N^H -аминирования солей акридиния; предложен электрохимический, однореакторный вариант арилирования (гетарилирования)

азинов; для ряда соединений обнаружена ингибирующая активность в отношении холинэстераз.

Практическая значимость работы состоит в разработке новых подходов к арилированию, гетарилированию и аминированию азинов путем прямого нуклеофильного замещения водорода с использованием электрохимических методов. О практической значимости свидетельствуют два патента РФ защищающих электрохимические способы получения солей 9-мезитил-10-метилакридины (коммерческий фоторедокс катализатор) и солей 9-амино-10-метилакридины.

Диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне. Комплексный подход к решению поставленных задач, базирующийся на органичном использовании расчетных и экспериментальных оценок разнообразных параметров и применении широкого спектра физико-химических методов анализа (ЯМР ^1H (^{13}C) и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного и элементного анализа) позволяет сделать вывод о *хорошей степени обоснованности выводов и достоверности полученных результатов.*

Замечания по диссертации и автореферату:

1. Как в диссертационной работе, так и в автореферате содержится незначительное количество опечаток: «электроокислении» (стр. 19, здесь и далее диссертации), хлоракридин **3** не получил соответствующего обозначения в схеме 2.2 (стр. 56), что впоследствии, по-видимому, послужило причиной присваивания этого же номера другой группе продуктов;

-указаны одинаковые радикалы для соединений **2h** и **2g** (стр. 57, в автореферате ошибка устранена); «диссоциация» (схема 2.8, стр. 75), «амминирования» (стр. 101), «нейродегенеративных» (стр. 102); в списке литературы для ссылки 1 есть (а), но нет б);

2. Имеются замечания, касающиеся оформления работы:

- в экспериментальной части при описании спектральных данных в качестве разделителя в десятичных дробях используется и запятая и точка, а обозначения мультиплетности сигналов в ЯМР спектрах кириллическим шрифтом перемежаются латинским;

- отсутствие расшифровки радикалов в подписях к схемам реакций несколько затрудняет восприятие материала. Например, первое упоминание продуктов **3a-g** происходит в таблице 2.1 на стр. 57, а схема соответствующей реакции, приводящей к их получению лишь через 3 стр. на стр. 60. И здесь же первое их упоминание по тексту... При этом под номером **3** (как уже отмечалось выше) на стр. 56 уже фигурирует 9-хлоракридин.

Вопросы по существу работы:

- при выполнении препаративного окисления σ^H -аддуктов (стр. 60) автор отмечает существенное снижение выхода целевых продуктов (до 25%) при использовании перхлората натрия. Как можно объяснить столь серьезное влияние фонового электролита на протекание этой реакции?

- выполнялись ли какие-либо оптимизационные процедуры при попытке ароматизации аддуктов с N,S,P,O-нуклеофилами? Например, в некоторых случаях можно было бы попытаться выполнить окисление в присутствии избытка нуклеофила в расчете на постоянную равновесную концентрацию дигидроаддукта. Наглядным примером эффективности такого подхода является PASE-метод аминирования катиона акридиния, предложенный автором в разделе 2.4.

- Имеются ли корреляции между данными потенциалов окисления, полученными в этой работе, с потенциалами восстановления окислителей, применявшимися ранее при химическом окислении тех же аддуктов? Возможно ли на этом этапе исследований дать практические рекомендации для применения окислителей в случаях, когда потенциал окисления (ароматизации) установлен электрохимическими методами?

- Предпринимались ли автором попытки выделить продукты ариламинования акридинов в акридан-иминной (основной) форме, к образованию которых склонны аминоакридины, например, обработкой полученных солей основаниями?

Высказанные замечания носят технический характер, полностью компенсируются хорошим научным стилем изложения материала и не влияют на общее хорошее впечатление о диссертационной работе. Содержание автореферата достаточно полно отражает основные результаты диссертационной работы и соответствует логике ее изложения. Публикации в высокорейтинговых журналах, рекомендованных ВАК, в полной мере отражают содержание выполненной работы.

Предложенные методы окисления б-аддуктов и полученные результаты являются значимыми и могут быть использованы в учебном и научно-исследовательском процессе ряда научных учреждений таких как ИОХ РАН, ИОС УрО РАН, ИНЭОС РАН, МГУ, СПбГУ, ЮФУ, СКФУ, и др.

Резюмируя вышесказанное, считаю, что по актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости, а также объему и достоверности полученных результатов диссертационная работа Щепочкина А.В. «Прямая нуклеофильная С-Н функционализация азинов. Электрохимическая версия» соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия и отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней (пп. 9-14), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Она является научно-квалификационной работой, в которой решена задача, имеющая существенное значение для развития органической химии в области нуклеофильного замещения водорода в азинах. Автор работы, Щепочкин Александр Владимирович, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,
доктор химических наук
(специальность 02.00.03 – органическая химия),
доцент, старший научный сотрудник
НИЛ «Новые органические материалы»
кафедры химии Института математики и естественных наук
Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Северо-Кавказский
федеральный университет»

355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1.
Телефон: +7 (8652) 33-08-56 доб. 5140,
e-mail: odemidov@gmail.com

Олег Петрович Демидов
20.02.2018 г.

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
начальник Управления
СКФУ

ва А.В.

