

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Кононова Александра Игоревича «Электросинтез *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов в условиях анодного окисления с участием нитрилов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Актуальность работы.** Соединения, содержащие амидную связь, представляют собой один из наиболее важных классов соединений. Ароматические амиды широко представлены в медицинской химии, а также применяются и во многих других сферах – химии материалов, агрохимии, катализе и т.д. Достаточно вспомнить анальгетики группы анилидов (парацетамол, лидокаин), противораковые препараты паклитаксел, бикалутамид и т.д.. Исследования в области свойств ариламинов продолжаются, и на сегодняшний день обнаруживаются все новые производные, проявляющие противовоспалительные, жаропонижающие, антималярийные и противоопухолевые свойства. Согласно последним данным, около 25% известных фармпрепаратов имеют в своем составе хотя бы одну амидную связь. Классические методы построения амидной связи страдают малой атомэкономией и предполагают использование стехиометрических количеств активирующих агентов, а некоторые методы подразумевают использование металлокомплексного катализа, что приводит к необходимости дополнительной очистки продукта. В свете развития концепции Зеленой химии в последние годы все больше внимания уделяется атомэкономным селективным процессам, в связи с чем активно развиваются подходы использования альтернативных методов органического синтеза, включая микроволновый синтез, сонохимию, проточную химию, фоторедокс катализ. Еще одним таким направлением, которое смело можно отнести к “Зеленым”, стал классический органический электросинтез: электрон является “бесследным” реагентом, реакция проводится при комнатной температуре и атмосферном давлении, фоновый электролит может быть электрохимически регенерирован и использован вновь. В связи с этим, цель, поставленная в работе Кононова А.И. - разработка электрохимических методов синтеза арил- и бензиламидов путем одностадийного сочетания с участием доступных источников образования C-N связи – нитрилов, является актуальной и практически значимой.

Работа построена по традиционной схеме и изложена на 152 страницах печатного текста, содержит 11 рисунков, 29 схем, 6 таблиц и состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы, состоящего из 148 наименований.

Во **введении** автор обосновывает актуальность, цели и задачи работы и обозначает научную новизну выполненного исследования.

В **первой главе** подробно рассказывается про все имеющиеся в литературе примеры реакций типа Риттера в синтезе N-замещенных ариламинов, включая как традиционные органические подходы с участием нитрилов (амидирование арил/алкилгалогенидов, солей диарилйодония, солей арилдиазония, алкилбензолов, фенилизотиоцианатов), так и имеющиеся в литературе электрохимические подходы (электросинтез бензил- и ариламинов с участием нитрилов). Литературный обзор написан очень хорошим языком, логично построен, охватывает самую современную литературу и подводит читателя к постановке задачи исследования. Становится понятным, что все имеющиеся немногочисленные методы электросинтеза с участием нитрилов или не обеспечивают должной конверсии реагентов, или же требуют специфических катализаторов. Кроме того, данные о механизмах превращений весьма фрагментарны.

Во **второй главе** автором успешно решены все задачи: разработан оригинальный одностадийный метод электросинтеза N-ариламинов и N-бензиламинов из ароматических соединений в мягких условиях с использованием нитрилов и воды в качестве источника амидного фрагмента; механизм реакции подробно изучен с привлечением ЭПР с участием спиновой ловушки и квантово-химических расчётов и показано, что амидирование протекает через образование гидроксильных радикалов на аноде, которые в свою очередь реагируют с нитрилом с образованием реакционноспособного неустойчивого интермедиата, который далее взаимодействует с ароматическим субстратом – поэтому в реакции необходимо присутствие определенных количеств воды. Немаловажно, что в рамках синтеза амидов получено и охарактеризовано значительное количество новых соединений. На основании анализа данных циклической вольтамперометрии автором сделан важный вывод о том, что региоселективность реакции зависит от потенциала ароматического субстрата: так, если субстрат окисляется выше +2 В, то реакция идет преимущественно по пути амидирования; если же ароматический субстрат окисляется ниже + 2 В, то реакция идет по пути C-C сочетания. В дополнение к использованию нитрилов для амидирования автором также продемонстрирован и реализован потенциал  $\alpha$ -аминоксилот (фенилглицина, аланина и валина) для однореакторного генерирования нитрилов через их декарбоксилирование с последующим амидированием ими различных метилбензолов.

В третьей главе представлены подробные описания использованных приборов, методик электрохимического синтеза, квантово-химических вычислений, а также приводятся спектральные данные для уже известных и ранее неизвестных соединений. Всего в работе получено 124 соединения, из которых 49 являются новыми. Структура соединений охарактеризована набором современных методов (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , масс-спектрометрия высокого разрешения), для некоторых соединений удалось вырастить кристаллы и охарактеризовать структуру с привлечением рентгеноструктурного анализа. Также для субстратов реакции амидирования приведены ЦВА.

**Заключение** по результатам работы базируется на обширном экспериментальном материале, является логичным и не вызывает сомнений.

Работа Кононова А.И. обладает высокой степенью **новизны**:

- разработан новый одностадийный электрохимический метод синтеза N-ариламинов и N-бензиламинов, основанный на функционализации C(sp<sup>2</sup>)-H и C(sp<sup>3</sup>)-H связей широкого спектра ароматических производных нитрилами RCN (R = Me, Et, Ph) и водой в мягких условиях в отсутствие металлокатализаторов, кислот и других вспомогательных реагентов;
- на основании комплекса данных циклической вольтамперометрии, ЭПР в присутствии спиновой ловушки и квантово-химических расчетов предположен механизм электроокисления ароматических субстратов в ацето- и пропионитриле до анилидов;
- выявлен критерий региоселективности реакции амидирования/C-C сочетания: процесс анодного окисления ряда ароматических субстратов, которые окисляются легче, чем +2 В, либо имеют объемные атомы брома или йода в ароматическом кольце (бромбензол, йодбензол, 1,3-дибромбензол, 1,4-дибромбензол), приводит к образованию продуктов C-C сочетания – биариллов;
- продемонстрирован потенциал α-аминокислот в качестве прекурсоров нитрильной компоненты для одnoreакторного синтеза N-бензиламинов.

Учитывая, что многие арил/бензиламины потенциально обладают различными видами биологической активности, новые атомэкономные подходы к их синтезу, представленные в работе, могут лечь в основу их препаративного синтеза, а также использоваться для наработки ранее неизвестных амидных производных, что обеспечивает не только **теоретическую**, но и большую **практическую значимость**.

**Достоверность** полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку работа выполнена с привлечением самых современных физических и физико-химических методов анализа, а также актуальных программных продуктов квантовой химии.

Диссертационная работа, представляя собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне, прошла апробацию: материалы диссертации изложены в 4 высокорейтинговых рецензируемых изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus и других базах данных, из которых 3 издания относятся к категории Q1. Также материалы диссертации представлены на многочисленных Международных и Всероссийских конференциях.

Несмотря на общее положительное впечатление в процессе прочтения диссертации возник ряд замечаний и вопросов, которые не носят принципиального характера:

*Вопросы по оформлению:*

- 1) Некоторые константы спин-спинового взаимодействия при описании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  приведены с точностью до сотых (например, для соединений 2o-b; 3o; 3q);
- 2) В экспериментальной части при описании спектров ЯМР на ядрах  $^{13}\text{C}$  пропущен символ развязки от протонов;
- 3) В некоторых спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  количество описанных сигналов превышает количество магнитно-неэквивалентных ядер. Например, для *n*-трифторметилацетанилида в слабopольной области вместо необходимых 5 сигналов автором указаны 12 сигналов. То же самое касается описания спектров  $^{13}\text{C}$  многих других соединений, указанных на схеме 2.1;
- 4) В экспериментальной части указываются условия для эксперимента по определению кинетического изотопного эффекта, однако в обсуждении результатов эти данные нигде не используются.

*Вопросы по существу:*

- 1) Что является движущей силой образования соединений 2d и 3d, когда амидирование происходит преимущественно в самое стерически-загруженное и самое электрон-дефицитное положение? (схема 2.1);
- 2) С чем связано замещение фтора на гидроксильную группу в выбранных условиях в соединениях 1k и 1l (1-хлор-4-фторбензол и 1-бром-4-фторбензол, схема 2.2) в свете того, что незамещенный фторбензол вполне успешно подвергается амидированию без замещения на гидроксильную группу (соединения 2g и 3g, схема 2.1)?;
- 3) Известно, что бензоксазолы получают довольно легко при действии на соответствующие гидроксифениламида сильных кислот. Пробовал ли автор полностью сместить амидирование соединений 1k и 1l в сторону образования бензоксазолов?;

- 4) При использовании аминокислот для генерирования нитрилов автор проводит серию экспериментов в смеси несмешивающихся растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$  (13:1). Каким образом достигалась гомогенизация реакционной смеси?

Однако, обозначенные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности полученных результатов.

Таким образом, диссертационная работа Кононова Александра Игоревича «Электросинтез *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов в условиях анодного окисления с участием нитрилов» представляет собой **законченную научно-исследовательскую работу**, в которой решена важная научная проблема по разработке новых эффективных, безопасных и атомэкономных методов синтеза арил/бензиламидов с использованием нитрилов/аминокислот в качестве прекурсоров, а также на основании серии экспериментов и расчетов предложен механизм амидирования. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия: п.1 – выделение и очистка новых соединений, п.2 - открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования, п.7 – выявление закономерностей типа «структура-свойство».

Диссертационная работа Кононова Александра Игоревича по объему, актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует критериям, предъявляемых ВАК РФ к кандидатским диссертациям, установленным в пунктах 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент –

Доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия)

Доцент, профессор кафедры органической и медицинской химии Химического Института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет".

420008, Россия, РТ, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.

e-mail [ultrav@bk.ru](mailto:ultrav@bk.ru)

31.10.2024

Бурилов Владимир Александрович