

## 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

Диссертационная работа Кононова А.И. посвящена развитию электрохимической методологии синтеза *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов путем окислительного СН-амидирования аренов и метиларенов нитрилами в качестве источников амидного фрагмента. *N*-Ариламиды и *N*-бензиламиды являются базовыми классами органических соединений, часто встречающимися среди природных соединений и находящими широкое применение в органическом синтезе, в получении материалов, в медицинской химии и агрохимии. Особый интерес представляет разработка короткостадийных и малоотходных путей их синтеза из доступных СН-реагентов, таких как арены и метиларены, что и было осуществлено в настоящей работе. Использование в работе анодного окисления как альтернативы сильным химическим окислителям делает предлагаемые одностадийные методы привлекательными с точки зрения минимизации отходов. Одной из важных проблем современной органической электрохимии является фундаментальное понимание механизмов реакций, протекающих в приэлектродном пространстве, которое позволило бы более точно предсказывать результат реакции и направленно изменять условия синтеза для достижения оптимального результата. В работе изучению механизмов обнаруженных реакций уделено существенное внимание. Таким образом, работа является **актуальной** как в плане разработки практических электрохимических методов получения амидов, так и в плане фундаментального изучения механизмов процессов окислительного СН-амидирования.

### Общая структура работы

Диссертационная работа изложена на 152 страницах печатного текста, содержит 11 рисунков, 29 схем и 6 таблиц. **Диссертация и состоит из** введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), заключения и списка цитируемой литературы, состоящего из 148 наименований.

В литературном обзоре (глава 1) рассмотрены реакции получения амидов различного строения с использованием нитрилов, включая электрохимические

подходы, выбор темы литературного обзора логично вытекает из сути настоящей работы и позволяет оценить ее новизну и значимость для данной области.

Обсуждение результатов (глава 2) включает 4 подраздела: электроокислительное амидирование ароматических субстратов (аренов и метиларенов с получением, соответственно, *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов), исследование механизма электроокислительного амидирования (методами ЦВА, спектроскопии ЭПР и с применением квантово-химических расчетов), образование С–С связи в условиях электроокисления ароматических субстратов (возможный побочный процесс для ряда аренов), аминокислоты в электрохимических реакциях получения *N*-бензиламидов (окислительное декарбоксилирование аминокислот с получением нитрилов, которые далее были введены в реакцию бензильного СН-амидирования в режиме *one-pot*).

Экспериментальная часть ясно и подробно изложена, в ней содержатся все необходимые сведения как для воспроизведения поставленных экспериментов, так и для подтверждения достоверности полученных результатов.

Выводы диссертации, приведенные в заключении, являются обоснованными и логичными.

### **Научная новизна работы**

Новизна работы не вызывает сомнений. Особенно следует отметить разработку одностадийного электрохимического синтеза *N*-ариламидов из аренов и нитрилов без использования каких-либо катализаторов. Помимо классических реакций электрофильного и нуклеофильного ароматического замещения, функционализация  $C(sp^2)$ -Н фрагментов аренов почти всегда требует использования дорогостоящих соединений переходных металлов и жестких условий. Полученные данные свидетельствуют о том, что обнаруженная реакция является редким примером радикального замещения водорода в неактивированных аренах. Кроме того, синтез *N*-замещенных амидов из нитрилов обычно основан на различных вариантах реакции Риттера – на нуклеофильной атаке нитрилом электрофильного (карбокатионного) интермедиата с последующим присоединением воды. В настоящей же работе предложен и экспериментально обоснован необычный механизм  $C(sp^2)$ -Н амидирования аренов через атаку гидроксильных радикалов, генерируемых из воды на аноде, по нитрилу с последующим радикальным присоединением образующегося интермедиата к арену.

Также в работе предложены методы синтеза *N*-бензиламидов из метиларенов и нитрилов, в том числе генерируемых *in situ* анодным окислительным

декарбоксилированием аминокислот. Определены границы применимости предложенных методов, а также изучен процесс анодного окисления ряда ароматических субстратов (окисляющихся легче, чем при +2 В, либо имеющих атомы брома или йода в ароматическом кольце) в среде ацетонитрила, приводящий к продуктам С–С сочетания (биарилам) вместо амидов. С использованием контрольных экспериментов, ЦВА, спектроскопии ЭПР и квантово-химических расчетов получены ценные сведения о механизмах обнаруженных процессов.

### **Значимые результаты**

Результаты работы хорошо экспериментально и теоретически обоснованы, а также четко сформулированы в заключении диссертации. Основные результаты коротко отражены ниже:

- Разработан новый электрохимический метод синтеза *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов путем СН-функционализации аренов и метиларенов с использованием нитрилов и воды в качестве источника амидного фрагмента без использования каких-либо добавок кроме электролита. Особенно важным представляется достижение прямого радикального С(sp<sup>2</sup>)-Н амидирования аренов.

- На основании данных контрольных экспериментов, ЦВА, спектроскопии ЭПР и квантово-химических расчетов предложен механизм образования *N*-ариламидов через образование в результате анодного окисления воды гидроксильных радикалов, которые присоединяются к нитрилу, а образовавшийся *N*-радикал затем атакует ароматический субстрат с образованием *N*-ариламидов.

- Продемонстрировано, что ароматические соединения, окисляющиеся при анодных потенциалах меньше +2 В (отн. Ag/AgCl), или имеющие атомы брома или йода в ароматическом кольце, в аналогичных условиях вступают в реакцию окислительного С–С гомосочетания с образованием биарилов.

- Продемонстрировано, что аминокислоты являются подходящими предшественниками нитрилов для одnoreакторного получения различных *N*-бензиламидов путем электрохимического окислительного сочетания с метиларенами.

### **Замечания по работе**

Работа в целом изложена логично и на хорошем научном языке, а достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнений. Тем не менее, по работе возникли следующие вопросы и замечания:

- 1) Фраза “Традиционные способы получения ариламидов представляют собой длительные процессы, протекающие при высокой температуре, а также подразумевают использование аминов или амидов в качестве амидирующих реагентов.” не совсем точна, т.к. получение ариламидов не обязательно подразумевает создание связи C–N на стадии образования амидного фрагмента. Если говорить про традиционные методы получения амидов, то на ум приходит ацилирование анилинов, само по себе протекающее в мягких условиях, хотя безусловно такой подход имеет свои недостатки перед методом, предлагаемым в работе, включая многостадийность (нитрование, восстановление, ацилирование) и жесткие условия на других стадиях.
- 2) Для ряда структур в механизмах реакций допущены досадные опечатки, например: стр. 20, схема 1.6, структура А (арильный радикал изображен так, будто неспаренный электрон находится не на валентно-ненасыщенном атоме углерода, а делокализован по  $\pi$ -системе, причем исключая этот самый атом), стр. 35, схема 1.18, структуры А и В (являются резонансными, поэтому не стоит рисовать между ними стрелку, обычно символизирующую химическую стадию), стр. 36, схема 1.19, структуры А–С (структура А нарисована так, как будто атом углерода при атоме брома не участвует в  $\pi$ -системе катион-радикала, в структурах В и С следовало бы повернуть неполное кольцо, символизирующее сопряженную систему, чтобы в сопряжении не участвовал  $sp^3$  гибридный атом углерода), стр. 51, рис. 2.4.1, структура А и стр. 52, рис. 2.4.2, структура В (резонансные формы аналогичных нитроксильных радикалов нарисованы по-разному, в случае В имеет место опечатка — нарушается сохранение заряда и валентность атома кислорода. Кроме того, не ясен смысл термина “ЭПР активная форма”), стр. 60, схема 2.7 (катион радикал изображен так, будто два атома углерода находятся вне сопряженной  $\pi$ -системы, далее на стадии димеризации пропадает положительный заряд и возникает два атома углерода, изображенных  $sp^3$ -гибридными).
- 3) На стр. 48 автор пишет: “Поскольку в ходе реакции электроокисления образуются протоны  $H^+$ , то мы предполагаем, что целевые N-ариламиды могут частично протонироваться, что затрудняет их окисление и не препятствует полному превращению ароматических субстратов в продукты.”. Возникает вопрос, нельзя ли подтвердить это предположение

ЦВА экспериментом с анодным окислением *N*-ариламида при добавлении различных концентраций кислот?

- 4) При обсуждении данных ЦВА растворов PBN в MeCN в присутствии воды на стр. 50 (рис. 2.3) отмечается, что добавление воды приводит к возрастанию пика при потенциале  $<1.5$  V. Учитывая этот достаточно низкий потенциал, может ли наблюдаемая электрохимическая реакция быть связана не с образованием свободного гидроксильного радикала, который далее присоединяется к спиновой ловушке PBN, а с согласованным процессом окисления комплекса PBN-H<sub>2</sub>O, ведущего к тому же наблюдаемому методом ЭПР спин-аддукту?
- 5) При сопоставлении спектров ЭПР на стр. 51 (рис. 2.4.1) и стр. 52 (рис. 2.4.2) возникает вопрос, чем именно обусловлено наблюдение разных аддуктов? Основное указанное различие — добавление бензола для эксперимента на рис. 2.4.2, однако он не участвует в изображенной схеме образования нитроксильного радикала.
- 6) Амидирование бензильного положения продемонстрировано на примере различных метиларенов (стр. 45, схема 2.3). Интересно, каков будет результат для других соединений с бензильными связями C–H, например, этиларенов, диарилметанов и т.д.

Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не снижают общую высокую оценку полученных результатов, их научной новизны, теоретической и практической значимости, а также уровня реализации экспериментальной работы.

Диссертационная работа Кононова А.И. «Электросинтез *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов в условиях анодного окисления с участием нитрилов» представляет собой **законченную научно-исследовательскую работу**, публикации отражают основное 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, предъявляемым 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. (в действующей редакции), а ее автор Кононов Александр Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент –

Кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник Лаборатории исследования гомолитических реакций (№13) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)  
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

[kib@ioc.ac.ru](mailto:kib@ioc.ac.ru)

31.10.2024

  
Крылов Игорь Борисович

Подпись И.Б. Крылов заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН

Кандидат химических наук

Коршевец Ирина Константиновна