

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Акулова Алексея Александровича на тему: «КРОСС-ДЕГИДРОГЕНАТИВНЫЕ C–N- И C–S-СОЧЕТАНИЯ В РЯДУ АЗОЛОВ И АЗИНОВ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Одним из наиболее актуальных, востребованных и современных направлений в органической химии и химической технологии органических веществ являются реакции, позволяющие вводить различные заместители к sp^2 -гибридному атому углерода. В первую очередь, сказанное относится к созданию связи углерод-углерод, но и конструирование связей углерод-гетероатом также является животрепещущей задачей. И если классические подходы, основанные на металлокомплексном катализе, предполагают наличие у одного (или обоих) компонентов сочетания более-менее хороших уходящих групп, то современное направление исследований, базирующееся на принципах «зеленой химии», предполагает функционализацию связи Csp^2 -H безо всякой подготовки. В этом ключе важно понимать, как минимум, два ключевых момента: региохимию замещения (то есть, умелое расположение активирующих и/или пассивирующих групп в C–H субстрате) и способ активации (если он необходим) гетероатомного реагента. Это относится в полной мере не только к гетеролитическим процессам, но и к гомолитическим, где активный реагент генерируется, как правило, *in situ*. Очевидную роль для всех указанных выше реакций играют условия среды: растворитель, температура, наличие внешних окислителей (атомы H надо как-то удалять), других необходимых сореагентов и катализаторов. В этой связи, **актуальной** можно назвать представленную на рассмотрение работу Акулова А.А., посвященную конструированию новых связей $C(sp^2)$ -гетероатом путем прямого кросс-дегидрогенативного сочетания азагетероциклов.

Структура и объем работы. Диссертационная работа общим объемом 131 страница состоит из трех основных глав: обзора литературы, обсуждения результатов и экспериментальной части, а также оглавления, введения,

заклучения, библиографического списка и списка условных сокращений. Работа содержит 242 ссылки на литературные источники, 9 таблиц, 54 схемы, 17 рисунков, 1 приложение.

Обзор литературы (Глава 1, 137 ссылок). В этой главе автор собрал и критически проанализировал данные последних лет, касающиеся наиболее интересных и перспективных способов функционализации $C(sp^2)$ –H-связей в ароматических и неароматических циклических системах. Безусловным плюсом данного фрагмента диссертации является методически выверенное рассмотрение исторического развития проблемы функционализации соединений, содержащих связь $C(sp^2)$ –H. Структурно глава поделена на два основных раздела. В первом разделе обсуждаются характерные особенности некаталитических подходов к функционализации $C(sp^2)$ –H-связи в ароматических и неароматических циклических системах, а во второй части анализируются основные закономерности каталитических методов, таких как металлокатализ и органокатализ. Другие каталитические методы, основанные на активации вещества с применением нетрадиционных источников энергии (фоторедокс-катализ, электрокатализ, механокатализ), обсуждаются в обзоре с использованием наиболее иллюстративных и принципиальных примеров. Обзор очень хорошо написан, богато и понятно иллюстрирован, легко читается. По результатам обзора литературы автор делает совершенно обоснованные выводы (раздел 1.3.) о том, что можно уверенно прогнозировать дальнейшее развитие концепции функционализации $C(sp^2)$ –H-связей и её востребованность как эффективного метода зеленой химии, и при этом отмечает известные проблемы в этой области – цитата: «избыточные количества реагентов, высокие температуры проведения реакций, труднодоступные катализаторы и лиганды, а также вопросы региоселективности – все это, по-прежнему, сдерживает более широкое применение этой перспективной методологии».

На основании проведенного обзора литературы и базируясь на разработках лаборатории, в которой работал автор, была сформулирована следующая *цель работы*: разработка методов и подходов для реализации кросс-дегидрогенативного $C(sp^2)$ –X-сочетания ($X = N, S$) в ряду азолов, азинов и их аннелированных производных.

Для достижения поставленной цели были реализованы следующие *задачи*:

- анализ и систематизация имеющихся литературных данных по соответствующей тематике и оценка возможных путей ее дальнейшей методологической проработки;
- выбор наиболее перспективных объектов исследования азагетероциклической природы, а также функциональных остатков для внедрения в их структуру;
- разработка синтетических подходов, в том числе оптимизация условий их реализации;
- оценка универсальности реализуемых подходов и выявление свойственных им закономерностей путем наработки серии продуктов кросс-сочетания;
- характеристика продуктов с использованием современных инструментальных и физико-химических методов анализа;
- исследование и интерпретация механизмов реакций кросс-дегидрогенативного сочетания в рамках реализуемых подходов;
- изучение возможностей использования полученных продуктов сочетания (в первую очередь, в области медицинской и фармацевтической химии).

В Главах 2 (КОНСТРУИРОВАНИЕ НОВЫХ СВЯЗЕЙ $C(sp^2)$ –ГЕТЕРОАТОМ ПУТЕМ ПРЯМОГО КРОСС-ДЕГИДРОГЕНАТИВНОГО СОЧЕТАНИЯ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ) и 3 (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ) излагаются собственные результаты автора. Глава 2 состоит из трех ключевых разделов: 2.1. Кросс-дегидрогенативные сочетания фенантридина с NH-содержащими

азолами в присутствии реагента Selectfluor®; 2.2. Кросс-дегидрогенативные сочетания циклических альдснитронов с алициклическими аминами в условиях иодного катализа; 2.3. Кросс-дегидрогенативные сочетания азолопиримидинонов с (гетеро)ароматическими тиолами в присутствии системы иод/персульфат калия. Несмотря на кажущееся различие в сути химических реакций, все три раздела объединены общей идеей, что четко показано как в постановочной, так и в исследовательской части диссертации.

Тщательный анализ текста диссертации, автореферата и публикаций автора показывает, что полученные им результаты имеют высокую научную новизну, значительную теоретическую и практическую значимость. Так, в первой части работы разработан подход к кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ -N-сочетанию фенантридина с NH-содержащими азолами в присутствии реагента Selectfluor®; при помощи данного подхода синтезировано шесть азолилфенантридиновых производных, пять из которых синтезировано впервые. В результате работы над второй частью разработан подход к кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ -N-сочетанию 2H-имидазол-1-оксидов с алициклическими аминами в присутствии иодного катализа; при помощи данного подхода и сопутствующих реакций синтезировано двадцать новых соединений с выходами до 97%. В заключительной части работы разработан подход к кросс-дегидрогенативному $C(sp^2)$ -S-сочетанию азолопиримидинонов с (гетеро)ароматическими тиолами в присутствии системы $I_2/K_2S_2O_8$; при помощи данного подхода синтезировано девятнадцать новых соединений с выходами до 87%. Крайне важным является то, что, по результатам биологических испытаний стало возможным одно из соединений запатентовать как вещество, проявляющее выраженную противовирусную активность в отношении возбудителя COVID-19 в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Особо хотел бы отметить тщательное, детальное исследование механизма реакции радикального аминирования (см, например, стр. 12-14 автореферата),

где автор применил несколько приемов для формулирования более-менее удачного механизма реакции, в частности, умелое использование спектроскопии ЭПР.

Для установления структурных особенностей и чистоты соединений использован комплекс физико-химических методов: спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F (включая современные двумерные методики), масс-спектрометрия высокого разрешения и масс-спектрометрия с ионизацией электронным ударом, ИК-спектроскопия, электронная спектроскопия поглощения, спектроскопия ЭПР, рентгеноструктурный анализ. Для анализа реакций и установления идентичности полученных соединений применялись методы ВЭЖХ-МС. В биологической части изучено взаимодействие ряда новых соединений с основной вирусной протеазой SARS-CoV-II как теоретическими, так и экспериментальными методами *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, степень достоверности полученных экспериментальных и теоретических результатов не вызывает сомнений.

Исходя из сказанного выше, можно утверждать, что задачи работы выполнены, а цели достигнуты. По материалам диссертационной работы опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ, а также индексируемых в базах Scopus и Web of Science, 1 патент РФ и 13 тезисов докладов на конференциях международного и всероссийского уровня. Таким образом, можно заключить, что работа Акулова А.А. прошла многоэтапную апробацию на разных уровнях, а представленные в диссертации результаты являются объективными и обоснованными.

Положения, выносимые на защиту, полностью отвечают полученным результатам и выводам.

При чтении диссертации и автореферата возникли некоторые **вопросы и замечания**, которые не являются принципиальными, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

- *Обзор литературы, Схема 25* – не очень понятен «перескок» протона от атома углерода к атому X;
- *Обсуждение результатов, механизм с участием Selectfluor* – хотелось бы видеть рассуждения автора о механизме данной реакции;
- *Обсуждение результатов, раздел 2.2, стр. 48* – имело бы смысл также провести расчеты и для N-I пиперазинов, замещенных по 4-му положению;
- *Обсуждение результатов, стр. 56* – «*тиоэфирные производные...могут иметь сродство...к ферменту*» – формулировка не показывает сути того, о чем хотел сказать автор;
- *Обсуждение результатов, Схема 45* – не указано соотношение **11a** и **11b**, (в Эксперименте 26 и 23% соответственно); вопрос – почему образуются оба?
- *Редакторские и стилистические*: «в присутствии серебряного катализа»; «направленный дизайн» - по мнению оппонента, слово *дизайн* (по крайней мере, в области химии) уже представляет собой целенаправленное конструирование; можно отметить не вполне корректное употребление термина «синтон».

Несмотря на все приведенные замечания и вопросы, оппонент считает, что работа выполнена впечатляющая, большая, и она по своим результатам, безусловно, может быть принята как работа, соответствующая уровню диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Характеризуя диссертацию в целом, можно сказать, что в рецензируемой научно-квалификационной работе на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области создания новых методов конструирования связи C(sp²)–гетероатом. Также нельзя не отметить, что создано три метода такого рода превращений. И дополнительно надо упомянуть о весьма позитивных и очень перспективных данных о биологической активности

новых соединений, полученных Акуловым А.А. Автореферат и публикации полностью соответствуют диссертации.

Работа соответствует паспорту заявленной научной специальности 1.4.3. Органическая химия по областям исследований: п. 1. “Выделение и очистка новых соединений”; п.2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования»; п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»; п. 10. «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений».

Диссертационная работа удовлетворяет требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Акулов Алексей Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Сергей Зурабович Вацадзе

Доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия),
профессор (1.4.3. Органическая химия)
профессор РАН
ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук» (ИОХ РАН),
заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47
тел: +7(903)748-78-92
e-mail: vatsadze@ioc.ac.ru
25.04.2025 г.

Подпись Вацадзе С.З. заверяю:

Зам. директора ИОХ РАН, д.х.н.



Третьяков Е.В.