

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

**Немытова Алексея Игоревича**

**«Прямое  $S_N^H$  арилирование азагетероциклов в создании хелатирующих и хиральных гетеробиарильных лигандов»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности **1.4.3 – Органическая химия**

**Актуальность темы диссертации.** Работа А. И. Немытова ориентирована на разработку методов получения гетеробиариллов, включая хиральные, пригодные в качестве лигандов для асимметрического катализа. При этом автор, по возможности, старался использовать для этой цели подходы, основанные на принципах «зеленой» химии. Оба направления в настоящее время являются актуальными для органического синтеза, в том числе для малотоннажного промышленного синтеза (фармсубстанции, новые материалы и проч.). Особенно важно то, что в основу используемого автором синтетического подхода положены реакции нуклеофильного ароматического замещения атомов водорода ( $S_N^H$ ). То есть в качестве субстратов используются наиболее доступные и дешевые незамещенные (по месту образования новой С-С связи) ароматические соединения. Косвенным свидетельством актуальности проведенного в рамках данной диссертационной работы исследования является его финансовая поддержка со стороны РФФИ и РНФ в виде целого ряда грантов.

**Содержание диссертационной работы.** Диссертация А. И. Немытова имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения (включающего перспективы дальнейшей разработки темы исследования) и списка использованной литературы. Имеется также список сокращений. Работа изложена на 148 страницах печатного текста и содержит 20 рисунков, 94 схемы, 7 таблиц, 183 библиографические ссылки.

Во **введении** автором обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель работы и положения, выносимые на защиту, а также приведены иные необходимые формальные данные.

В **литературном обзоре** проведен критический анализ опубликованных за последние 15 лет литературных данных, касающихся методов прямого С-Н арилирования азагетероциклов и их активированных производных методами С-Н/С-Х сочетания и дегидрогенизационного сочетания, а также применению азинсодержащих лигандов на основе  $\eta^6$ -аренхромтрикарбонильных комплексов и 2-гидроксинафталина в качестве катализаторов и фото/электролюминесцентных материалов. Литературные данные в обзоре четко структурированы, в случае синтетических методов указывается новизна и значение каждого метода, его достоинства и недостатки. В необходимых случаях рассматриваются механизмы соответствующих реакций. Полагаю, что данная часть литературного обзора может быть опубликована (после соответствующей доработки) в виде обзорной статьи, освещающей текущее состояние исследований в данной области.

В **обсуждении результатов** подробно излагаются разработанные в ходе диссертационного исследования новые методы получения гетеробиарильных соединений,

условия протекания реакций, включая их оптимизацию, строение полученных продуктов и их координационные, каталитические и магнитные свойства.

Разработка новых методов получения гетеробиарильных соединений составляет основную научную идею работы А. И. Немыгова и полученные автором экспериментальные данные представляют собой его фундаментальный вклад в область современного органического синтеза, химию гетероциклических соединений и гомогенного асимметрического катализа, что определяет **практическую значимость** данного исследования.

В отличие от большинства опубликованных ранее методов, в основу получения гетеробиарильных соединений в данной работе были заложены некатализируемые реакции ароматического нуклеофильного замещения: реакции азаетероциклов с  $(\text{CO})_3\text{CrC}_6\text{H}_5\text{Li}$  и прямое арилирование азаетероциклов 2-нафтолами. Использование указанных нуклеофилов открывает возможность получения биариллов, обладающих планарной или осевой хиральностью, что представляет интерес для асимметрического катализа.

Автором впервые было изучено присоединение литиевого производного бензолхромтрикарбонила по азометиновой связи гетероаренов с последующим окислением с образованием соответствующих азинилбензолхромтрикарбониллов (Схема 2.1). В том числе был проведен поиск оптимальных окислителей для второй стадии процесса. Установлен любопытный факт, что в случае ряда азаетероциклов в реакции с  $(\text{CO})_3\text{CrC}_6\text{H}_5\text{Li}$  образуются *устойчивые* не ароматизированные производные (Схема 2.2).

В случае арилирования азаетероциклов 2-нафтолами автором была проведена оптимизация протонирующего агента и показано, что наилучшие результаты получаются при проведении реакций в присутствии метансульфокислоты или трифторуксусной кислоты. Было также показано, что в качестве растворителя в реакциях этого типа на стадии присоединения можно использовать доступный дихлорметан, а на стадии окисления наилучшие результаты получаются при окислении интермедиатов действием  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  и использовании в качестве растворителя смеси ТГФ/вода. После оптимизации автору удалось довести синтез 4-(2-гидрокси-нафталин-1-ил)хиназолина (**9a**) даже до однореакторного исполнения. В целом же, разработанный метод позволил автору синтезировать довольно широкий ряд гетеробиариллов на основе 2-нафтола и его замещенных производных.

В теоретическом плане, заслуживает положительной оценки успешная попытка автора разделить рацемат соединения **9a** на энантиомеры, выделение и установление строения хирального палладиевого комплекса (*S,R*)-**14a** и установление факта довольно быстрой рацемизации регенерированного из этого комплекса атропоизомера соединения **9a**.

Автором была получена серия *P,N*-бидентатных хелатирующих лигандов **16a,з** с помощью Ni-катализируемой реакции кросс-сочетания фосфинов с трифлатами, синтезированными из соответствующих гетеробиарильных соединений на основе 2-нафтола. Разработанный автором метод кинетического разделения аксиально хиральных гетеробиариллов **16ж,з** позволил получить эти хелатирующие лиганды в энантиомерно чистом виде, что, в свою очередь, дало возможность исследовать эффективность новых хиральных лигандов (*S*)-**16ж,з** на модельной реакции асимметрического Pd-катализируемого аллильного алкилирования. Вполне логично, что для этой традиционной реакции были выбраны стандартные условия (диэтилмалонат, ацетат 1,3-дифенилаллилового спирта,  $\text{AcOK}$ , BSA) с использованием бис(аллилпалладийхлорида) в качестве предкатализатора. Полученная при этом величина асимметрической индукции (80-81% *ee*) должна рассматриваться как вполне удовлетворительный результат для экспериментов без специальной оптимизации, что ставит новые хиральные лиганды **16ж,з** в один ряд с другими практически полезными хиральными лигандами для гомогенного асимметрического катализа.

Заметная часть работы диссертанта посвящена исследованию хелатирующих свойств *N,O*-бидентатного 1,2,4-триазинового лиганда **9o** в отношении пивалоатов двухвалентных Co, Cu, Zn. Автором подробно изучены спектральные и структурные характеристики соответствующих комплексов **24a-в**, а также данные по магнитной восприимчивости

соединений **24а,б** и ЭПР-характеристики комплекса **24б**. Полученные результаты представляют интерес для соответствующих прикладных областей, в которых традиционно используются хелатные комплексы металлов и материалы на их основе.

**Экспериментальная часть** диссертации полностью отражает существо проделанной автором работы и соответствует современному уровню развития органической химии. Безусловным достоинством работы А. И. Немытова является очень широкое использование современных методов исследования ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  ЯМР, включая двумерные эксперименты; хроматография, в том числе ВЭЖХ и пока еще не часто используемая органиками-синтетиками сверхкритическая флюидная хроматография с использованием колонок с хиральной фазой; рентгеноструктурный анализ; элементный анализ; ИК-спектроскопия; масс-спектрометрия (электронный удар); ЭПР; измерение магнитной восприимчивости). Столь широкий набор методов исследования в одной диссертационной работе встречается не часто. Особенно следует отметить то внимание, с которым автор подходил к идентификации и установлению строения полученных соединений: детальный анализ спектров ЯМР с отнесением сигналов, тщательный анализ данных рентгеноструктурного анализа. О высоком экспериментальном мастерстве А. И. Немытова наглядно свидетельствуют, помимо прочего, *очень* хорошие в большинстве случаев результаты элементного анализа синтезированных хромтрикарбонильных комплексов, что в случае представителей этого класса соединений встречается не часто.

**Научная новизна работы.** В основе синтетического подхода, использованного в работе А. И. Немытова, лежит правильный подбор сочетания электронных свойств в парах реагентов, использованных им в реакциях ароматического нуклеофильного замещения. Для взаимодействия с  $(\text{CO})_3\text{CrC}_6\text{H}_5\text{Li}$ , который является относительно малоактивным литийорганическим соединением, использовались электронодефицитные азагетероциклы. А в случае реакций с 2-нафтолами азагетероциклы дополнительно активировались протонированием. Это позволило вполне успешно синтезировать широкие ряды новых соединений, которые относятся к классам веществ с потенциально полезными прикладными свойствами, что и было в ряде случаев продемонстрировано в работе: каталитические, хелатообразующие и магнитные свойства соответствующих соединений. Несомненный теоретический интерес представляют полученные структурные параметры молекул этих классов веществ, а также данные по конфигурационной устойчивости атропоизомеров.

Диссертация и автореферат написаны очень хорошим и грамотным научным языком, очень аккуратно оформлены и содержат мало опечаток.

Достоверность полученных результатов, основанных на обширном экспериментальном материале, их новизна, а также обоснованность сформулированных автором выводов не вызывают сомнений. Работа А. И. Немытова представляет собой целостное научное исследование, которое содержит решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Материалы диссертации опубликованы в 3 статьях в научных журналах требуемого ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ уровня, входящих в международные базы цитирования Scopus, Web of Science, 1 патенте РФ и 10 тезисах докладов на конференциях.

Результаты работы А. И. Немытова подверглись достаточно обширной апробации и критической оценке, будучи представленными в виде докладов на целом ряде

профильных российских и международных конференций, а также в процессе рецензирования заявок на гранты РФФИ и РНФ, которые впоследствии получили финансовую поддержку этих фондов.

Опубликованные статьи, патент и представление полученных результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

Текст автореферата адекватно отражает содержание диссертации. Выводы (заключение) в текстах диссертации и автореферата идентичны.

**Замечания по диссертационной работе.** К работе А. И. Немытова принципиальных замечаний не имеется. К непринципиальным замечаниям относятся следующие:

1) Разработанный метод получения азинилбензолхромтрикарбониллов (Схема 2.1) включает присоединение литиевого производного бензолхромтрикарбонила по азометиновой связи гетероаренов с последующим окислением. Автором был проведен поиск оптимальных окислителей для второй стадии процесса. Удивительно, но в этой связи автор не обсуждает возможность окисления хромтрикарбонильного фрагмента в продуктах, влияние этой побочной реакции на выход целевых продуктов и причину того, что оптимальным окислителем оказался именно DDQ, а не неорганические окислители. Не упоминается также, наблюдалось ли наряду с Cr(CO)<sub>3</sub>-комплексами образование соответствующих продуктов, не содержащих Cr(CO)<sub>3</sub>-группы?

2) Автор специально указывает, что продукты **4г,и,л,м** образуются в виде рацематов. Аналогичное замечание автор делает и в случае соединений **9п-ц** (кроме соединения **9ф**) и соединений **16а-з**. С учетом методов получения этих продуктов (в ахиральных условиях) сами по себе эти факты являются очевидными и замечания автора относительно образования рацематов можно было бы отнести к издержкам стиля изложения. Однако в случае соединений **4г,и,л,м** факт образования рацематов специально доказывался хроматографически! Зачем?

Автору работы, который очень тщательно исследовал детали строения синтезированных соединений можно было бы порекомендовать также следующее: как следует из данных, приведенных в экспериментальной части, в <sup>13</sup>C ЯМР спектрах хромтрикарбонильных комплексов карбонильные группы проявляются в виде одного сигнала, т. е. имеет место свободное (во временной шкале ЯМР) вращение Cr(CO)<sub>3</sub>-группы. Такой вывод вполне можно было бы сделать в тексте работы.

Мелкие замечания:

1) В экспериментальной части указано (стр. 97), что вещество **5б**, (2-пиридил)бензолхромтрикарбонил, было идентифицировано сравнением его характеристик с литературными данными. Это вполне допустимо. Однако было бы правильнее указать при этом, какие именно характеристики сравнивались.

2) Опечатки (которых очень немного), например:

стр. 54: «... позволяет избежать токсичных галогенсодержащих промежуточных продуктов, а значит, проводить химические процессы в соответствии с принципами атомной экономии» - видимо, должно быть не «атомной экономии», а «зеленой химии»;

«N-фениламины (Схема 1.76)» - N-фенилимины;

стр. 45: Схема 1.49 – для R<sub>2</sub> в случае «с» указано: R<sub>2</sub> = 4,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. Правильнее: 3,4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

**Заключение.** Содержание диссертации Немытова Алексея Игоревича соответствует паспорту научной 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», п. 10 «исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений»).

Диссертационная работа Немытова Алексея Игоревича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне, объему и практической значимости результатов полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении учёных степеней в Уральском федеральном университете, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Немытов Алексей Игоревич, заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия (химические науки).

Заведующий лабораторией Тонкого органического синтеза  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт элементорганических соединений  
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук,  
доктор химических наук, специальность:  
02.00.03 – органическая химия (1.4.3 – органическая химия),  
доцент

**МОИСЕЕВ Сергей Константинович**  
31 мая 2022 г.

Адрес организации:

119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28, стр. 1

Телефон: 8 (499) 135-93-14

E-mail: [skm@ineos.ac.ru](mailto:skm@ineos.ac.ru)

**Собственноручную подпись МОИСЕЕВА Сергея Константиновича удостоверяю.**

Ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт элементорганических соединений  
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук  
кандидат химических наук

Е. Н. Гулакова