

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего лабораторией синтеза активных реагентов «Института технической химии» УрО РАН Шкляева Юрия Владимировича на диссертацию Алексея Игоревича Немытова на тему **«Прямое S_N^H арилирование аза гетероциклов в создании хелатирующих и хиральных гетеробиарильных лигандов»**, представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Планарно и аксиально (атропизомерные) хиральные соединения, комплексы которых обладают каталитическими свойствами, привлекают пристальное внимание исследователей, особенно работающих в области медицинской химии и наук о материалах. Работа Алексея Игоревича Немытова посвящена разработке подходов к синтезу новых гетеробиариллов путём реакций нуклеофильного замещения водорода (S_N^H). Учитывая малую разработанность реакций арилирования азатетероциклов производными 2-нафтола и полное отсутствие аналогичных реакций с использованием литийбензолхромтрикарбонила, тему диссертации следует признать **актуальной**.

Диссертационная работа А.И.Немытова построена по традиционной схеме и включает введение, литературный обзор, посвящённый прямым методам С-Н арилирования азинов и их активированных форм, включая реакции С-Н/С-Х сочетания в прямом С-Н арилировании азинов (**глава 1**), обсуждение результатов, включая прямое S_N^H арилирование азатетероциклов, разделение аксиально хиральных N,O-лигандов путём расщепления рацемической смеси, синтез P,N-хелатирующих лигандов на основе N,O-лигандов, разделение аксиально хиральных P,N-лигандов путём расщепления рацемической смеси и исследование координационных свойств N,O-лигандов (**глава 2**), экспериментальную часть (**глава 3**), заключение, выводы, список использованной литературы, включающий 183 работы,

список использованных сокращений и приложение. Диссертация изложена на 146 страницах печатного текста, содержит 94 схемы, 19 рисунков и 7 таблиц. Существенных замечаний по структуре диссертации у меня нет.

Во **введении** автор обосновывает актуальность, степень разработанности темы исследования, цель и задачи работы, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, а также о методологии и методах исследования и положениях, выносимых на защиту.

Литературный обзор (глава 1) посвящён катализируемым и некатализируемым переходными металлами сочетаниями производных азинов с предфункционализированными аренами, кросс-дегидрогенизационными, катализируемыми и некатализируемые металлами, а также применению хелатирующих и хиральных азинсодержащих лигандов на основе бензолхромтрикарбонила и 2-гироксинафталина.

Существенных замечаний по структуре и содержанию литературного обзора у меня нет.

Во **второй главе** А.И.Немытов описывает результаты проделанной работы.

На первом этапе работы автором установлено, что *in situ* образующееся Li-производное бензолхромтрикарбонила вступает в реакцию прямого C-Li/C-H сочетания с азинами с образованием соответствующих азинилбензолхромтрикарбониллов, а также оптимизированы условия стадий присоединения и окисления, в частности, был выбран наилучший окислитель, которым является DDQ, а также на модельной реакции – условия её проведения.

Это позволило А.И.Немытову исследовать реакции моно-, ди- и триазинов в реакциях с Li-бензолтрикарбонилхромом и показать, что в ряду моноазинов наиболее реакционноспособными оказались хинолин, акридин и фенантридин, причём для диазинов (пиримидин, пиридазин, хиноксалин и хиназолин) наблюдается увеличение выхода продуктов. Кроме того, при

использовании акридина, хиназолина и 3,6-дизамещённых 1,2,4-триазинов А.И.Немытову удалось впервые получить устойчивые дигидропроизводные, легко и количественно окисляющиеся DDQ до ароматических соединений.

Ещё один подход испытан А.И.Немытовым с ранее не испытанным в реакциях S_N^H 2-нафтолом. В модельной реакции с хиназолином им показано, что применение метансульфокислоты в хлористом метиле приводит к практически количественному выходу устойчивого на воздухе продукта присоединения, который успешно окислен феррицианидом калия в ТГФ/вода до ароматического продукта с выходом 89%. В реакцию вступают 1,3-диазины, 1,2,4-триазины и их N-окиси. Интересно, что при реакции 5-бромпиримидина с 2-нафтолом в качестве побочного продукта образуется тетрациклическая структура.

Дальнейшим этапом исследования явилось разделение аксиально хиральных N,O-лигандов расщеплением рацемической смеси. С этой целью А.И.Немытовым использован хиральный палладий-аминовый комплекс, что привело к получению смеси диастереоизомеров (S,R) и (R,R), дальнейшая дробная кристаллизация которой позволила выделить диастереомерный комплекс (S,R), структура которого подтверждена PCA. Оказалось однако, что выделенный из палладоцикла чистый (S)-гетеробиарил подвергается быстрой рацемизации.

Диссертантом сделано предположение о малом влиянии гидроксильного фрагмента на барьер вращения (гетеро)арильных заместителей. Вследствие этого А.И.Немытовым предпринята попытка увеличения стерических затруднений путём получения P,N-лигандов, для чего был разработан метод введения трифлатного фрагмента с последующей Ni-катализируемой реакцией с дифенилфосфином в присутствии DABCO, причём выходы рацемических P,N-лигандов достигают 59%.

Естественным продолжением работы является разделение аксиально хиральных P,N-лигандов расщеплением рацемической смеси. А.И.Немытову

удалось показать, что стереоселективное проведение реакции может быть осуществлено с использованием (+)-ди-хлоробис[(*R*)-диметил(1-(1-нафтил)этил)аминато-С₂,N]дипалладия(II) в ацетоне при 4-х кратном избытке лиганда, структура подтверждена данными РСА.

В результате кинетического разделения непрореагировавший лиганд был выделен в виде обогащенного фосфинооксида с соотношением энантиомеров 96:4.

Диссертантом установлено также, что модельное взаимодействие 1,3-дифенил-2-пропенилацетата и диэтилмалоната приводит к полной конверсии исходного 1,3-дифенил-2-пропенилацетата с количественным образованием диэтил[(1*R*,2*E*)-1,3-дифенилпропен-2-ил]малоната, чистота которого выше, чем для коммерчески доступного (*S*)-QUINAP.

Экспериментальная часть (глава 3) содержит сведения об использованных для установления структуры приборах и методиках синтеза целевых соединений, позволяющих адекватно воспроизвести полученные результаты. Для доказательства строения синтезированных соединений А.И.Немытов использует современный набор физико-химических методов анализа, включая РСА, результаты и их интерпретация сомнения не вызывают.

В заключении кратко перечислены основные достижения автора.

Выводы отражают суть проделанной автором работы.

Список литературы содержит ссылки на 187 источников, преимущественно за последние годы.

Автореферат адекватен содержанию диссертации.

Работа написана хорошим литературным языком, аккуратно оформлена и легко читается.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, и получен 1 патент.

В работе встречаются опечатки, хотя их количество невелико.

Указанное замечание не снижает общего весьма благоприятного впечатления от работы.

В целом диссертационная работа Алексея Игоревича Немытова «**Прямое S_N^H арилирование аза гетероциклов в создании хелатирующих и хиральных гетеробиарильных лигандов**» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, а также по числу и качеству опубликованных работ полностью соответствует специальности 1.4.3. – Органическая химия, отрасли химических наук и требованиям п.9 Положения о присуждении учёных степеней в УрФУ, а её автор – Алексей Игоревич Немытов – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Отзыв подготовлен официальным оппонентом - заведующим лабораторией синтеза активных реагентов «Института технической химии УрО РАН» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессором Шкляевым Юрием Владимировичем.

yushka49@mail.ru, тел. (342) 237 82 89.

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),

профессор

Шкляев Юрий Владимирович

Подпись д.х.н., профессора Ю.В. Шкляева удостоверяю.

Учёный секретарь ИТХ УрО РАН, к.т.н.

Чернова Галина Викторовна

«14» июня 2022

614013, Пермь, ул. Академика Королёва, 3

Телефон: (342) 237-82-72

Факс: (342) 237-82-62. Электронная почта: info@itc.perm.ru