

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

**Власенко Юлии Александровны на тему: «СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЕ
СТРУКТУРЫ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ
АЗОТ-КООРДИНИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ
ГИПЕРВАЛЕНТНОГО ИОДА»,**

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности

1.4.3 – органическая химия

В современной синтетической органической химии, помимо прочих, ставится важная задача: разработать такие методы синтеза и такие синтетические превращения, которые опирались бы на возобновляемые ресурсы и являлись экологичными. Намечается отход от ставших традиционными на рубеже веков методов, базирующихся на использовании катализаторов на основе переходных металлов. Такой тренд подпитывается во многом еще и потребностями фармацевтической индустрии. Дело в том, что с позиции производственных стандартов и требований фармакопеи содержание тяжелых металлов в фармацевтических продуктах строго контролируется. С этой точки зрения пути синтеза, опирающиеся на катализ солями и комплексами переходных металлов становятся все менее предпочтительными, и ведется поиск альтернатив.

Химия гипервалентного иода вполне способна во многих отношениях предоставить альтернативу менее экологичным методам синтеза и заменить многие ставшие уже традиционными, но теряющие свою привлекательность в современных реалиях, реакции в арсенале синтетической химии. За последние 25 лет, в течение которых данная область органической химии развивается, уже накоплен достаточно хороший багаж таких синтетических превращений и достигнут хороший уровень понимания структурных факторов, влияющих на реакционную способность соединений гипервалентного иода. Например, наличие в иодареновой части таких реагентов координирующей группы в существенной степени определяет как реакционную способность, так и физико-химические свойства реагентов на основе гипервалентного иода. Наиболее изученным типом координирующей

группы являются кислородсодержащие группы. В то же время координирующие заместителя с донорным атомом азота изучались лишь эпизодически, но даже из этих отрывочных данных предварительно ясно, что такой тип реагентов может составить новый интересный класс, во многих аспектах реакционной способности и удобства использования превосходящий изученные на сегодняшний день соединения с кислородсодержащими координирующими группами. Очевидно, что движение в этом направлении требует более систематического исследования как методов получения иоданов с азотсодержащими координирующими фрагментами в *орто*-положении - а также окислительной трансформации таковых в соединения гипервалентного иода, - так и реакционной способности и физико-химических свойств этого лишь эпизодически изученного класса реагентов.

С учётом всего вышеуказанного тему диссертации, представленную к защите Власенко Ю.А., следует признать актуальной.

Диссертационная работа Власенко Ю.А. написана по традиционному плану, она изложена на 203 страницах и состоит из списка сокращений и обозначений (что облегчает восприятие изложенного в диссертации материала), введения, обзора литературы, обсуждения результатов в главе, название которой идентично теме диссертационной работы, экспериментальной части, формулировки основных результатов выводов и списка цитируемой литературы (158 наименований). Диссертация включает 4 таблицы, 28 рисунков и 53 схемы.

Во *введении* кратко, но ёмко, сформулированы актуальность темы, цели и основные задачи диссертационной работы, подчеркнута ее научная новизна и практическая значимость.

Обзор литературы дает полное, сжатое и удобное для ознакомления изложение состояния науки в области синтетических подходов к получению псевдоциклических и циклических λ^3 - и λ^5 -иоданов, а также применения псевдоциклических и циклических λ^3 -иоданов в органическом синтезе. В раскрытии последнего аспекта диссертант подробно останавливается на факторах, определяющих реакционную способность *псевдоциклических* N-координированных λ^3 -иоданов и реакционную способность *циклических* N-координированных λ^3 -иоданов. Обзор литературы, несмотря на полноту охвата релевантного научного материала, написан достаточно сжато, что облегчает знакомство со всеми важными аспектами химии иоданов, которые будут иметь значение для понимания значимости достигнутых в ходе выполнения диссертационного исследования результатов. Важно отметить, что исследованная диссертантом область химии соединений гипервалентного

иода в ходе выполнения диссертационного исследования параллельно развивалась и в других исследовательских лабораториях, и полученные «научными конкурентами» результаты также достаточно полно отражены в обзоре литературы. Также важно, что на основании литературного обзора можно однозначно сделать вывод, что на момент 2017-2018 гг. (т. е. на момент начала настоящего диссертационного исследования) соединения гипервалентного иода, содержащие короткий контакт между атомами азота и иода, равно как и синтетические подходы к их получению, исследовались лишь эпизодически и фрагментарно.

В главе 2, где представлено *обсуждение результатов* (данная глава справедливо озаглавлена так же, как и вся диссертация – «Синтез, исследование структуры и реакционной способности азоткоординированных соединений гипервалентного иода»), автор дает полное и емкое изложение собственных результатов, которые изложены в четырех подглавах.

В подглаве, посвященной синтезу новых соединений гипервалентного иода на основе производных 2-(2-иодфенил)бензимидазола дается обоснование начала работы именно над производными бензимидазола (по аналогии с координирующим характером карбоксильной группы в производных 2-иодбензойной кислоты) и возможности получения на их основе как псевдоциклических, так и циклических соединений гипервалентного иода. Разработанный подход подкупает своей относительной простотой. Действительно, прекурсоры для СГИ получают в одну стадию из фенилендиаминов и 2-иодбензойной кислоты. Далее, после довольно тщательного подбора условий была найдена оптимальная система для окисления производных 2-(2-иодфенил)бензимидазола и получения на их основе *N*-координированных [гидрокси(тозилокси)иод]аренов. Для последних, ввиду сложностей с установлением структуры методом ЯМР, была установлена псевдоциклическая структура методом рентгеноструктурного анализа. Полученные *N*-координированных [гидрокси(тозилокси)иод]арены оказались малореакционноспособными, даже в отношении электронизбыточных аренов. Однако диссертантом были найдены условия, в которых получение *N*-координированных солей диарилиодония оказалось возможным. Из последних, которые были получены как псевдоциклические трифлаты, уже удалось получить и циклические производные депротонированием в основной среде.

В подглаве, посвященной исследованию термической стабильности *N*-координированных иоданов дается четкое обоснование важности таких исследований. Действительно, соединения гипервалентного иода – это высоко реакционноспособные реагенты; их использование в синтезе требует

соблюдения высоких мер предосторожности ввиду низкой термической стабильности. Соответственно, тщательное изучение такого свойства соединений гипервалентного иода как термическая стабильность представляется крайне важным. В особенности это касается нового типа реагентов, предложенных диссертантом на основе N-гетероциклов. Действительно, в таких соединениях высоко соотношение N/C, что может привести к получению потенциально опасных материалов с высокой энергией разложения. Диссертант получила ряд известных ранее N-координированных иоданов и провела их изучение методом ТГ/ДСК в сравнении со некоторыми из синтезированных ей самой бензимидазолсодержащих псевдоциклических соединений гипервалентного иода. Сделаны выводы об относительной безопасности различных производных гипервалентного иода, построена шкала энтальпии разложения. Показано наличие общей корреляции между энтальпией разложения и реакционной способностью, оцененной в модельной реакции окисления тианизол, проводимой в строго контролируемых условиях. При этом найдены уникальные примеры, сочетающие стабильность и высокую реакционную способность. Также показано, что циклические соединения гипервалентного иода более термически стабильны, чем псевдоциклические. Такой же комплекс исследований был проведен для псевдоциклических и циклических диарилиодониевых солей, полученных диссертантом. В целом, в результате проведения данного тщательного исследования был сделан ряд общих выводов относительно термической стабильности N-координированных соединений гипервалентного иода.

В подглаве, посвященной разработке методов *орто*-функционализации арилзамещенных гетероциклов с использованием N-стабилизированных иодониевых солей описаны результаты изучения реакций N-стабилизированных псевдоциклических арил(фенил)- λ^3 -иоданов с нуклеофилами. Обозначена проблема селективности в реакциях диарилиодониевых солей (широко известных в качестве арилирующих агентов для различных нуклеофилов) с нуклеофилами. Показано, что синтезированные диссертантом диарилиодониевые соли с бензимидазолом в качестве координирующей группы селективно реагируют с нитритом натрия, давая соответствующий нитроарен. При изменении характера арильного заместителя селективность не меняется, а меняется только склонность самой соли иодония к восстановлению. На основании этих данных был получен широкий круг N-стабилизированных псевдоциклических арил(фенил)- λ^3 -иоданов с различными гетероциклическими заместителями (методы получения очень удачно просуммированы на одном рисунке) и изучены их

реакции с нитритом натрия. Показана критическая роль для данного процесса именно самой координации атома иода с атомом азота гетероцикла. Показана возможность синтеза нитроаренов с высоким суммарным выходом из 2-гетарилиодбензолов в *one-pot* формате через получение соли иодония, реакции с ареном (тиофеном) и далее – с нитритом натрия. Разработан также метод прямой орто-функционализации N-арилгетероциклов и превращения их таким образом в нитросоединения. Реакции с нитритом были распространены (для одного модельного субстрата) на очень широкий круг O-, N-, S-нуклеофилов и галогенидов, что свидетельствует об универсальности использования N-координированных солей диарилиодония в органическом синтезе.

Последняя подглава посвящена синтезу новых имидазолсодержащих циклических иодониевых солей. Синтезированные диссертантом циклические бензимидазолсодержащие иодониевые соли не вступали в реакцию гетероциклизации. Диссертант предложила новый тип субстратов - 1-фенил-5-иодимидазол и его аналоги, которые были синтезированы по описанной в литературе методике. Был подобран окислитель и таким образом синтезирован широкий круг имидазолсодержащих производных иодоний гидросульфата. Показано, что по реакции с элементарной серой эти субстраты дают ценные бензо[5,1-b]имидазотиазолы с выходами от средних до высоких.

В экспериментальной части подробно описаны синтетические процедуры, разработанные и использованные для синтеза полученных соединений, методы получения и физико-химической характеристики липосомальных конструкций, а также представлены данные спектральной и физической характеристики таковых. Экспериментальная часть очень выгодно оформлена и делает ознакомление с ней незатруднительным, т. к. каждое описанное соединение снабжено структурой.

Завершается работа 5-ю *выводами*, в которых очень емко и удачно выведена основная суть полученных диссертантом результатов.

Отличительной особенностью представленной диссертации является высокий профессиональный уровень представленных исследований, прекрасная систематизация полученных данных, надёжное экспериментальное подтверждение полученных результатов. Диссертантом синтезировано 253 соединения, из них 163 – не описанных ранее.

Основные итоги тщательно проведённой диссертационной работы сводятся к следующему:

- Впервые получены псевдоциклические реагенты на основе иода(III), содержащих тесный контакт между атомами N-I на основе производных 2-(2-иодфенил)-бензимидазола и показана их высокая реакционная способность в реакциях образования иодониевых солей в присутствии трифторметансульфокислоты.
- Впервые продемонстрирована возможность обратимого перехода псевдоциклических иодониевых солей на основе 2-(2-иодфенил)-бензимидазолов в циклические при обработке основаниями и разработан простой синтетический метод получения циклических N-координированных иодониевых солей.
- Выявлено, что энергия разложения псевдоциклических N-координированных иоданов сильно зависит от их строения, особенно, от соотношения C/N в молекуле. Показано, что менее термически стабильные реагенты проявляют большую активность в окислительных превращениях, однако, найдены и уникальные примеры, сочетающие стабильность и высокую реакционную способность.
- Впервые выявлено влияние короткого контакта между атомами азота и иода в иодониевых солях на селективность нуклеофильного замещения. Разработаны методы орто-функционализации арилзамещенных гетероциклов с использованием N-стабилизированных иодониевых солей широким рядом Hal-, O-, N-, S-нуклеофилов.
- Разработан синтетический метод получения имидазолсодержащих циклических иодониевых солей с использованием Oxone® как дешевого и экологичного окислителя. Показана высокая реакционная способность данных иодониевых солей в реакции образования бензо[5,1-b]имидазотиазолов.

В целом, сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, её выводы и практическая значимость существенных замечаний не вызывают.

С практической точки зрения полученные результаты могут быть применены к решению достаточно широкого круга синтетических задач. По сути, диссертант значительно расширила как наше понимание особенностей реакционной способности и физико-химических свойств нового типа реагентов на основе гипервалентного иода, так и возможностей использования их в широком диапазоне синтетических трансформаций.

Диссертационная работа имеет логическое изложение материала, прекрасно читается.

По работе есть следующие вопросы и замечания:

1. Совершенно новым типом соединений гипервалентного иода являются описанные в первом разделе Обсуждения результаты псевдоциклические бензимидазолсодержащие соли иодония. Почему термическая стабильность изучалась не для всех из этих соединений, а только для выборочно взятых **71a**, **71e**, **71f** – при этом основной упор сделан на описанные ранее **74b-l**, которые диссертант синтезировала по методикам, описанным в литературе (дана ссылка [88])?
2. Большая конформационная лабильность циклической соли иодония (например, **73r**) в сравнении с псевдоциклической (например, **72r**) является несколько неожиданной и в чем-то контринтуитивной, ведь если в первом типе структур присутствует ковалентная связь, то во втором – лишь координационная. Можно ли это явление объяснить в общих словах, не прибегая только к расчетам методом DFT?
3. Энтальпия разложения триазолсодержащих солей иодония **74b-e**, в целом, выше, чем таковая для пиразольных аналогов **74f-g**, что диссертант связывает с более низким, в последнем случае, соотношением N/C. Однако у индазольного (**74h**) и бензимидазольных (**71a**, **71e**, **71f**) это соотношение еще ниже, а энтальпия разложения даже несколько выше. Как это можно прокомментировать?
4. Есть ли возможность как-то объяснить наличие уникальных примеров - среди изученных в отношении их термического разложения солей иодония **71** и **74** – которые сочетают в себе термическую стабильность и высокую реакционную способность? Могут ли такие outliers быть рекомендованы как предпочтительные реагенты для введения в синтетическую практику?
5. Для структур продуктов термического разложения, представленных на рисунке 21, было правильным указать, что их структура предложена на основании данных молекулярной массы и не устанавливалась иными методами (то, что называется tentative structure assignment).
6. На схеме 52 общая структура исходных веществ и продуктов реакции указана как содержащая метильный заместитель, в то время как это верно только для 3-х из 17-ти продуктов. Это несколько сбивает с толку.
7. Представленный на схеме 53 продукт **84k** получен, предположительно, из соединения **83p**, содержащего в качестве противоиона иодид-анион. При этом на общей схеме реакции, приведенной на схеме 53, указано, что все исходные вещества – гидросульфаты. Это явная неточность.
8. В экспериментальной части указывается, что часть соединений для исследования термической стабильности было синтезировано по

методикам, опубликованным ранее. В этом случае соединения охарактеризованы только спектроскопией ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C и дана ссылка на литературный источник. Однако в ряде случаев (например, при описании соединений **79j2**, **79e2**, **76a**, **77a**, **79c**, **82a1**, **82i1**, **82a**, **82d**, **82f-g**, **82i-k**, **82q**) отсутствуют данные масс-спектрометрии высокого разрешения (необходимых для полного описания характеристик новых соединений), но ссылка на литературный источник не дается. Это недосмотр или полностью новые соединения были охарактеризованы выборочно?

Указанные замечания не затрагивают основных выводов и итогов работы. Последние основаны на тщательных экспериментальных данных, обобщениях собственного материала и данных, имеющихся в литературе. Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основное содержание работы. Материалы диссертации отражены в 4 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК и 7 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

Диссертационная работа Власенко Ю.А. соответствует паспорту специальности 1.4.3 –*органическая химия*. Считаю, что диссертационная работа заслуживает высокой оценки и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор, Власенко Юлия Александровна, заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 –*органическая химия*.

Официальный оппонент,
доктор химических наук
Профессор РАН,
профессор кафедры
Медицинской химии
Санкт-Петербургского
Государственного университета

Красавин Михаил Юрьевич



Адрес: 198504, Санкт-Петербург, г. Петергоф, Университетский просп., д. 26.
Телефон: +7 (931) 361 7872. E-mail: m.krasavin@spbu.ru

06 сентября 2022 г.

Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей

Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/expert.html>