

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертационную работу Жеребцова Максима Александровича
«Синтез, строение и свойства пространственно-экранированных
катахолкарбоновых кислот и их производных»,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Органические соединения, способные изменять свою степень окисления с образованием нескольких стабильных редокс-форм и обладающие возможностью обратимого окисления/восстановления, в последние годы являются объектами повышенного интереса многих исследовательских групп. Это связано, в первую очередь, с широкими возможностями их практического применения – от создания биологически активных агентов до катализитических систем, молекулярных магнетиков и устройств спиновой электроники. Если процесс окисления/восстановления происходит в координационной сфере металла, то речь идет о редокс-активных лигандах. К настоящему времени разработаны и исследованы различные классы редокс-активных лигандов. Среди них наиболее распространенными являются производные пирокатехина, а также их окисленные формы – *o*-хиноны, *o*-хинонимины и *a*-диимины. Необходимо отметить, что *o*-хиноны, вообще говоря, являются весьма реакционноспособными соединениями, и в большинстве случаев их кинетическая стабилизация достигается введением в структуру исходного производного пирокатехина объемных заместителей, таких, как *трет*-бутильные группы. Весьма интересным классом соединений в ряду производных пирокатехина являются катехолкарбоновые кислоты – пирокатеховая и протокатеховая. Помимо использования в качестве лигандов в координационной и супрамолекулярной химии, эти соединения и их производные служат в качестве прекурсоров для создания соединений, обладающих противоопуходевой, антималярийной, антиоксидантной активностью. Препараты на основе сокристаллов изониазида с катехолкарбоновыми кислотами применяются лечения туберкулеза. Благодаря этим свойствам, к настоящему времени синтезирован большой ряд производных катехолкарбоновых кислот. В тоже время, их стерически загруженные, и, шире, алкилзамещенные производные в литературе практически не представлены, несмотря на привлекательность этих соединений как в качестве редокс-активных лигандов, так и с точки зрения их потенциальной биологической, и, в особенности, антиоксидантной активности.

Таким образом, диссертационная работа Жеребцова Максима Александровича, имеющая целью синтез, изучение строения и реакционной способности пространственно-экранированных катехолкарбоновых кислот, их производных, в том числе их окисленных форм и комплексных соединений на их основе, безусловно, обладает **актуальностью и практической значимостью**.

Структура диссертационной работы и её содержание. Представленная работа построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 162 наименований. Работа изложена на 188 страницах машинописного текста, содержит 6 таблиц, 80 схем и 22 рисунка.

Во введении обоснована актуальность темы, определена цель исследования, охарактеризована научная новизна и практическая значимость работы, и сформулированы положения, выносимые на защиту. В первой главе обобщены литературные данные о методах синтеза катехолкарбоновых кислот и их производных, рассмотрены методы синтеза алкилзамещенных пирокатехинов и *o*-хинонов, в том числе имеющих объемные, стерически загруженные заместители. Отдельно приведены имеющиеся данные о методах модификации пространственно-эккрайнизованных пирокатехинов и *o*-хинонов. В целом, литературный обзор достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области и позволяет сделать обоснованное заключение о новизне и актуальности выбранного автором направления исследований.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Здесь автором приведены основные результаты проведённого исследования. Автор начал свои исследования с разработки методов синтеза исходных пространственно-эккрайнизованных ароматических альдегидов, в том числе тетралинового ряда. В ходе этих работ автору удалось подобрать пятистадийную последовательность реакций, обеспечивающих получение 2,5-ди-*трет*-бутил-3,4-диметоксибензальдегида исходя из 3,6-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохинона; разработать новый метод синтеза способ синтеза катехолалльдегида, содержащего 1,1,4,4-тетраметилбутан-1,4-диильный фрагмент, исходя из незамещенного пирокатехина, а также усовершенствовать уже известную методику его получения. Помимо этого, в ходе проводимых работ автором обнаружено, что в присутствии избытка брома диметиловый эфир 1,1,4,4-тетраметилбутан-1,4-диилпирокатехина подвергается раскрытию тетралинового цикла. Отдельно хотелось бы подчеркнуть, что разработанные автором подходы могут быть масштабированы и позволяют осуществлять многоGRAMмовый синтез целевых соединений, что весьма немаловажно как для их дальнейшей модификации, так и с точки зрения практического применения получаемых соединений.

В дальнейшем в результате подбора экспериментальных условий автору удалось осуществить и синтез желаемых катехолкарбоновых кислот окислением исходных пространственно-затрудненных катехолалльдегидов. Кроме того, в результате окисления наряду с альдегидной группой и пирокатехинового фрагмента были получены соответствующие *o*-хиноны.

Еще одним направлением исследований являлся синтез гетероциклических соединений на основе пространственно-затрудненных катехолалльдегидов. Автором было изучено взаимодействие 1,2-дикарбонильных соединений с 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксибензальдегидом в присутствии ацетата аммония – классический метод синтеза замещенных имидазолов – и показано, что наличие объемных заместителей рядом с

реакционным центром не мешает протеканию реакции. Интересно, что продуктами реакции оказались не ожидаемые имидазолилпирокатехины, а производные бензоксазола, имеющие в своем составе имидазольные фрагменты. Автором также было обнаружено, что взаимодействие катехолальдегидов с ароматическими 1,2-диаминами в присутствии йода как окислителя сопровождается окислением пирокатехольного фрагмента с образованием хинона, содержащего имидазольный заместитель. Похожим образом – взаимодействием *o*-аминофенола с катехолальдегидом и последующим окислением продукта реакции – был получен *o*-хинон, содержащий бензоксазольный заместитель. Синтез целевых пространственно-затрудненных производных пирокатехина с имидазольными заместителями удалось осуществить с использованием в качестве исходных соединений метиловых эфиров катехолальдегидов и 1,2-дионов в присутствии ацетата аммония. Еще одним способом синтеза этих соединений явилось взаимодействие метиловых эфиров катехолальдегидов ароматическими 1,2-диаминами. Кроме того, использование в последней реакции в качестве субстрата *o*-аминофенолов вместо 1,2-диаминов позволило автору получить и производные бензоксазола. Отдельно были изучены подходы и способы деметилирования полученных продуктов. В ходе этих исследований автору удалось подобрать оптимальные условия процесса, используя в качестве деметилирующих агентов либо раствор бромоводородной кислоты в уксусной кислоте, либо раствор трибромида бора в хлористом метилене. Любопытна обнаруженная автором скелетная перегруппировка, приводящая к образованию 3,4-ди-*трет*-алкилзамещенного пирокатехина из его 4,5-ди-*трет*-алкилзамещенного предшественника, протекающая через стадию *инсо*-замещения третичного заместителя с последующим алкилированием незамещенного положения 6 пирокатехинового фрагмента.

Наконец, автором были рассмотрены некоторые структурные особенности и изучены антирадикальные, электрохимические и координационные свойства полученных пространственно-затрудненных производных пирокатехина. Продемонстрировано влияние объемных заместителей на конформацию фрагментов пирокатехин(хинон)-гетероцикл – присутствие третичных заместителей в орто-положении к гетероциклу приводит к его ортогональной ориентации относительно плоскости пирокатехинового/хинонового кольца. Установлено, что антирадикальная активность некоторых из полученных соединений близка к известному стандарту Тролокс. В ходе изучения электрохимических свойств продемонстрировано, что потенциалы восстановления *o*-хинонов с гетероциклическими и карбоксильными группами смешены в анодную область по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохиноном. Кроме того, обнаружено, что ориентация гетероциклического заместителя относительно бензольного кольца оказывает влияние на термодинамику окисления в соответствующих пирокатехинах – ортогональное расположение гетероцикла способствует проведению процесса при меньших потенциалах по сравнению с катехолальдегидами. Кроме того, получен ряд комплексов меди, сурьмы и бора на основе синтезированных соединений. В частности, весьма интересным представляется тетраядерный комплекс меди, полученный на основе *o*-хинона с бензоксазольным заместителем, а также комплексы салицилатного типа, содержащие дифторборидный фрагмент.

Научная новизна и практическая значимость. В ходе проведенных исследований доктором разработаны методы синтеза и получены новые пространственно-экранированные катехолкарбоновые кислоты, а также *o*-хиноны на основе ди-*трет*-алкилзамещенных пирокатеховой и протокатеховой кислот. Разработаны подходы к получению новых пространственно-затрудненных производных пирокатехина и *o*-бензохинона, содержащих гетероциклические – имидазольные, бензимидазольные и оксазольные заместители. Синтезированы и охарактеризованы ранее неизвестные три- и тетразамещенные пирокатехины и *o*-бензохиноны – производные 5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидрофенантренин-2,3-диола. Изучено влияние заместителей в производных пространственно-экранированных катехолкарбоновых кислот на их электрохимические свойства; впервые получены комплексные соединения на основе пространственно-экранированных гетероциклических производных катехолкарбоновых кислот. Особо следует отметить, что разработанные автором методы синтеза целевых соединений являются легко масштабируемыми, и позволяют получать их в мультиграммовых количествах, что безусловно представляется весьма важным для дальнейшего поиска практически полезных соединений в этом ряду.

Степень обоснованности и достоверности. Диссертационная работа Жеребцова Максима Александровича является цельным, завершённым исследованием, выполненным на высоком научном уровне и имеющим практическую значимость. Результаты работы и выводы убедительны. Они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченному широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в органической химии, и не вызывают сомнений.

Апробация работы. Результаты диссертации опубликованы в 4 статьях, в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 15 тезисах докладов конференций различного уровня, в том числе международных. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации.

По работе имеются следующие замечания:

1. На стр. 46, при описании бромирования соединения **14** избытком брома, приводится структура полученного соединения **17** – продукта *ипсо*-замещения алкильной группы (схема 2.1.8). Согласно схеме, *ипсо*-замещение происходит в *ортоположение* относительно уже имеющегося в ароматическом цикле атома брома. Выделялось ли соединение **17** в индивидуальном виде? Как доказывалось направление *ипсо*-замещения? Конечно, бром является ориентантом первого рода, и с этой точки зрения атака в *ортоположение* представляется логичной. Но, учитывая, что в ароматическом цикле имеется еще и метоксильная группа, способствующая атаке в соседнее положение, а также то, что уже имеющийся атом брома создает заметные стерические препятствия для протекания *ипсо*-замещения, атака в *метаположение* относительно него представляется не менее вероятной.

2. На стр. 54, при обсуждении подходов к окислению альдегидной группы, отмечается, что «Прямое окисление альдегидной группы до карбоксильной протекает не селективно и сопровождается конкурирующими реакциями окисления пирокатехинового фрагмента». В связи с этим, автором реализована синтетическая схема, включающая предварительную защиту гидроксильных групп путем их бензоилирования. При этом конечным соединением (схема 2.2.1) является *o*-хинон **32** – как раз продукт «окисления пирокатехинового фрагмента». Не вполне понятно, по какой причине это соединение не могло быть получено прямым окислением, и для чего понадобились дополнительные стадии введения и снятия защитных групп.
3. На стр. 59 описан весьма любопытный пример синтеза имидазолил-замещенных бензоксазолов **42**, **43**, исходя из катехолальдегида **1**. К сожалению, из текста работы неясно, известны ли реакции такого типа (тогда следовало бы привести соответствующую ссылку на опубликованную работу), либо это превращение впервые обнаружено автором. В последнем случае, на мой взгляд, оно заслуживает большого внимания. Имеются ли у автора какие-либо соображения по поводу механизма образования соединений **42** и **43**?
4. Автор объясняет различие в электрохимическом окислении соединений **81** и **82** ($E_{onset} = 0.37$ В и 0.69 В, соответственно) тем, что первое в растворе находится в ионизированной форме, тогда как второе – в молекулярной (стр. 79 и далее). На мой взгляд, здесь есть несколько моментов, которые требуют уточнения. Во-первых, каким образом подтверждалось наличие либо отсутствие ионизированных форм в растворе? Во-вторых, в соединении **81** имидазольный заместитель орто-гонален плоскости ароматического цикла, а в соединении **82**, напротив, копланарен (стр. 102). Соответственно, в соединении **81** электроноакцепторное влияние заместителя менее выражено, чем в соединении **82**, что и может служить причиной вышеупомянутой разницы E_{onset} . Дополнительно, возможность образования внутримолекулярной связи в соединении **82**, и отсутствие этой связи в соединении **81** также может оказывать влияние на потенциал начала окисления.
5. Имеются также незначительные замечания оформительского характера, опечатки и неудачные выражения. Так, на стр. 42 упоминается реакция «в тетрагидрофуране под вакуумом». Не вполне понятно, что имеется в виду, и как это осуществимо технически. На той же странице (и далее) встречается выражение «поставили защитные группы», хотя термин «ввели» был бы уместнее. На стр. 44 перепутаны шифры соединений – **13** вместо **12**, то же самое – на стр. 79 (**82** вместо **81**), и т.д.

Заключение. Вышеуказанные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Жеребцова Максима Александровича. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Диссертационная работа Жеребцова Максима Александровича на тему «Синтез, строение и свойства пространственно-экранированных катехолкарбоновых кислот

и их производных» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической химии, а именно – разработка методов синтеза новых пространственно-затрудненных катехолкарбоновых кислот, производных пирокатехина, имеющих в своем составе фрагменты имидазола, бензимидазола, бензоксазола, и синтез комплексов на их основе. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Жеребцова Максима Александровича отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в редакции с изменениями, утвержденными постановлениями Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г. и № 426 от 20 марта 2021 г., а её автор, Жеребцов Максим Александрович, несомненно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник лаб.
Элементоорганического синтеза им А.Н.
Пудовика Института органической и
физической химии им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного
подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук по
специальности 02.00.03 - органическая
химия

Газизов Альмир Сабирович
16 ноября 2023 г.



Газизов Альмир Сабирович, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук». 420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8. Телефон: +7 (843)272-73-24; e-mail: agazizov@iopc.ru