

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН
академику
Егорову Михаилу Петровичу

Я, Янилкин Виталий Васильевич, д.х.н., с.н.с. лаборатории электрохимического синтеза Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН», согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Яубасаровой Раузы Раилевны на тему «Электроокислительное роданирование арен и гетаренов. Общие закономерности и развитие методов электросинтеза», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.03.03 – органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

Д.х.н., с.н.с. лаборатории
электрохимического синтеза
ИОФХ им. А.Е. Арбузова –
ОСП ФИЦ КазНЦ РАН



Янилкин В.В.

Подпись	
Заверяю	
"	"
"	"
20__ г.	

Сведения об официальном оппоненте

1. ФИО оппонента: Янилкин Виталий Васильевич

2. Ученая степень: доктор химических наук

3. Специальность: 02.00.03 – органическая химия, 02.00.04 – физическая химия

4. Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:

4.1. G.R. Nasretdinova, Yu.N. Osin, A.T. Gubaidullin, **V.V. Yanilkin**. Methylviologen mediated electrosynthesis of palladium nanoparticles stabilized with CTAC // *J. Electrochem. Soc.* 2016. Vol. 163. N 8. P. G99-G106.

4.2. **Yanilkin V.V.**, Nastapova N.V., Nasretdinova G.R., Fazleeva R.R., Osin Y.N. Molecular oxygen as a mediator in the electrosynthesis of gold nanoparticles in DMF. // *Electrochem. Commun.* 2016. Vol. 69, P.36–40.

4.3. **V.V. Yanilkin**, N.V. Nastapova, G.R. Nasretdinova, S.V. Fedorenko, M.E. Jilkin, A.R. Mustafina, A.T. Gubaidullin, Yu.N. Osin. Methylviologen mediated electrosynthesis of gold nanoparticles in the solution bulk. // *RSC Advances*. 2016. Vol.6. P.1851 – 1859.

4.4. **V.V. Yanilkin**, N.V. Nastapova, G.R. Nasretdinova, G.M. Fazleeva, L.N. Islamova, Yu.N. Osin, A.T. Gubaidullin. Mediated electrosynthesis of nanocomposites: Au nanoparticles in matrix of C₇₀ and some derivatives of C₆₀ fullerene // *ECS J. Solid State Sci. Technol.* 2017. Vol. 6. N 12. P. M143-M151.

4.5. **Yanilkin V.V.**, Nastapova N.V., Nasretdinova G.R., Osin Y.N. Electrosynthesis of gold nanoparticles mediated by methylviologen using a gold anode in single compartment cell. // *Mendeleev commun.* 2017. Vol.27, No3. P. 274-277.

4.6. A. Stepanov, **V. Yanilkin**, A. Mustafina, S. Solovieva. Electrochemical properties of outer-sphere associates of bipyridyl and sepulchrates metal complexes with (thia)calix[4]arenes // *J. Iran. Chem. Soc.* 2018. Vol. 15. P. 2251–2258.

4.7. Nasretdinova G.R., Fazleeva R.R., Osin Y.N., Evtjugin V.G., Gubaidullin A.T., Ziganshina A.YU., **Yanilkin V.V.** Methylviologen mediated electrochemical synthesis of catalytically active ultrasmall bimetallic PdAg nanoparticles stabilized by CTAC. // *Electrochim. acta.* 2018. Vol.285. P. 149-163.

4.8. Янилкин В.В., Настапова Н.В., Фазлеева Р.Р., Насретдинова Г.Р., Султанова Э.Д., Зиганшина А.Ю., Губайдуллин А.Т., Самигуллина А.И., Евтюгин В.Г., Воробьев В.В., Осин Ю.Н. Молекулярный кислород в роли медиатора при электросинтезе наночастиц металлов в N,N-диметилформамиде. // Электрохимия. 2018. Т.54, №3. С. 307-326.

4.9. V.V. Yanilkin, N.V. Nastapova, G.R. Nasretdinova, Y.N. Osin, V.G. Evtugyn, A.Y. Ziganshina, A.T. Gubaidullin, Structure and catalytic activity of ultrasmall Rh, Pd and (Rh + Pd) nanoparticles obtained by mediated electrosynthesis //New J. Chem., 2019, 43, 3931 – 3945.

4.10. Л.З. Латыпова, Г.А. Чмутова, А.Р. Курбангалиева, В.В. Янилкин. Механизм электрохимического восстановления 5-тиопроизводных 2(5H)-фуранона// Изв. АН, сер. хим., 2019, №2, С.313-327.

5. Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва: Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»

6. Должность оппонента: старший научный сотрудник лаборатории электрохимического синтеза

Д.х.н., с.н.с. лаборатории
электрохимического синтеза
ИОФХ им. А.Е. Арбузова –
ОСП ФИЦ КазНЦ РАН

Янилкин В.В.



Янилкин В.В.
проф. Ф.Р. Редо
Анисимова Е. В.
20__ г.

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Яубасаровой Раузы Раилевны «Электроокислительное роданирование аренов и гетероаренов. Общие закономерности и развитие методов электросинтеза», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия

Диссертация Яубасаровой Р.Р. посвящена развитию методов электросинтеза моно- и диородано(гетеро)аренов, а также исследованию антигрибковой, антибактериальной активности целевых продуктов. Постановка такой работы лежит в русле современных исследований по модификации ароматических систем путем окислительной функционализации их С-Н связи различными нуклеофилами. Для реализации процессов роданирования С-Н связи (гетеро)аренов диссертант использует анодное окисление их смеси с роданид-ионами. Поскольку роданид-ион – нуклеофил, а родано(гетеро)арен является продуктом замещения атома водорода можно согласиться с диссертантом, рассматривающим исследуемый процесс как анодноиндуцированное нуклеофильное замещение водорода в (гетеро)аренах [S_N^H (An) процесс].

В отличие от химических методов роданирования, обычно связанных с использованием избытка нередко токсичных окислителей, в S_N^H (An) процессах «зеленым» окисляющим агентом служит анод как, поэтому такой метод представляется экологически более привлекательным. Согласно литературным данным родано(гетеро)арены могут проявлять широкий спектр фармакологической активности (антигрибковой, антибактериальной, противоопухолевой и др.).

Таким образом, можно заключить, что по своей постановке диссертация Яубасаровой Р.Р., направленная на разработку экологически привлекательного S_N^H (An) метода получения моно- и диородано(гетеро)аренов с последующей оценкой их фармакологической активности является безусловно актуальным исследованием.

Первые результаты по анодному роданированию аренов отражены в патенте 1929 года. В дальнейшем был сделан ряд попыток совершенствования этого метода, которые так и не получили должного развития. Последние годы такие реакции стали исследоваться в лаборатории органического электросинтеза ИОХ РАН. Проф. Петросян В.А. попытался распространить развиваемую им концепцию анодного нуклеофильного замещения водорода в аренах и на реакции их тиоцианирования. В результате был выполнен ряд интересных и достаточно эффективных синтезов родано(гетеро)аренов.

Представленная к защите работа продолжает такие исследования главным образом на примере анодного роданирования сравнительно малоизученных в этом плане (гете-

ро)ароматических систем. Диссертация Яубасаровой Р.Р. изложена на 110 страницах, содержит 5 таблиц, 4 рисунка и состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы из 142 наименований.

Во введении рассмотрены актуальность проблемы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В первой главе (литобзор) систематизированы данные по известным методам роданирования (гетеро)ароматических систем с реализацией процессов их С-Н функционализации. Анализ литературных данных привел диссертанта к выводу о большей экологической привлекательности анодного роданирования (гетеро)аренов и о потенциальной фармакологической активности таких структур. Это предопределило выбор электрохимического метода как основного инструмента реализации задач диссертационной работы, а также проведение исследований по фармакологической активности синтезированных соединений. Этот раздел диссертации мне понравился и у меня по нему замечания только редакционного характера.

Вторая глава – ключевая, в ней изложены результаты проведенных исследований по электрохимическому роданированию и азолированию исходных структур, трансформации тиоцианатной группы в SH-группу, а также результаты микробиологических испытаний. Третья глава – экспериментальная часть работы, включает в себя материалы и методы исследования, аналитические данные, подтверждающие строение целевых продуктов. Завершают работу выводы и список публикаций.

Переходя к анализу материалов диссертации отмечу, что одним из её основных результатов является электросинтез роданопиразол[1,5-а]пиримидинов двумя разными путями, отличающимися последовательностью стадий. Первый путь это предварительный синтез пиразол[1,5-а]пиримидинов конденсацией аминопиразолов с дикетонами и последующее электрохимическое роданирование, тогда как второй путь предполагает вначале роданирование аминопиразолов и затем конденсацию с дикетонами (подход 4).

Для реализации первого пути автор использует три возможности, которые обозначены в работе как подходы 1-3. Первый и третий подходы включают электроокисление роданид-иона с генерацией диородана и его последующее взаимодействие с гетероареном в отсутствие и в присутствии хлорида цинка в качестве кислоты Льюиса, соответственно. Второй подход заключается в электроокислении гетероарена до катион-радикала и его взаимодействие с роданид-ионом. Показано, что первый подход эффективен при роданировании относительно легко окисляемых пиразол[1,5-а]пиримидинов и не эффективен в случае трудноокисляемых гетероаренов, для которых эффективны подходы 2 и 3.

Следует подчеркнуть, что независимо от использованного подхода реакция роданирования в ацетонитриле при комнатной температуре протекает региоселективно по С-Н

связи пиразольного цикла и приводит к тем же продуктам, что и по второму пути – 3-роданопиразол[1,5-а]пиримидинам. Суммарно по этим двум путям синтезировано 14 разных соединений с хорошим выходом.

Импонирует понимание автором сути процессов и вытекающее из этого методически логичное построение работы. Прежде всего методом циклической вольтамперометрии количественно определяется способность к окислению роданид-иона и (гетеро)аренов, исходя из потенциалов их окисления. Эта, казалось бы, совсем не обязательная для синтетических работ информация становится ключевой при выборе режимов электросинтеза, что наглядно продемонстрировано в данной работе. Важно, что в отличие от ранее проведенных исследований диссертант изучил серию (11 соединений) пиразоло[1,5-а]пиримидинов, отличающихся только природой заместителей в основном в пиримидиновом цикле. Это позволило выявить закономерности роданирования (гетеро)аренов в зависимости от легкости их окисления.

Целый ряд полученных в диссертации результатов отличает **научная новизна и практическая значимость**. Среди них я бы особо отметил следующие:

- впервые разработан процесс анодного C-N роданирования пиразол[1,5-а]пиримидинов, пирролов, amino- и азопиразолов. Всего синтезировано 40 соединений, 35 из них являются новыми;
- впервые на примере этих гетероаренов показана зависимость эффективности роданирования от соотношения потенциалов окисления роданид-иона (нуклеофила) и гетероарена. При близости их потенциалов роданирование протекает с умеренным выходом. Для эффективного роданирования гетероарен должен окисляться труднее роданид-иона. При $\Delta E = 0.4 \div 0.9$ В – эффективен способ, протекающий через активацию нуклеофила (подход 1 с окислением роданид-иона в диродан). При больших значениях ΔE необходима дополнительная активация нуклеофила кислотой Льюиса (подход 3), или анодная активация гетероарена (подход 2).

Эти закономерности, по всей видимости, могут быть транслированы и на другие S_N^H (An) реакции с использованием других нуклеофилов и других (гетеро)аренов.

Интересно, что экспериментальное исполнение подходов 1 и 2 практически одинаково, за исключением лишь потенциала электролиза. С одной стороны, это демонстрирует, важную роль потенциала в управлении механизмом процессов (как следствие в управлении выходом продуктов), а с другой – легкость такого управления в электрохимическом эксперименте за счет простого переключения значений потенциала;

- впервые на примере N-метил(фенил)пирролов и N,N'-диметиланилина показана возможность двойной функционализации (гетеро)аренов одним и тем нуклеофилом (роданид-

ион) или разными нуклеофилами (роданид- и азолат-ионы), что открывает новые перспективы синтеза фармактивных структур.

- впервые изучена противогрибковая и антибактериальная активность 20 синтезированных соединений в сравнении с современными препаратами. Показано, что: (i) большинство из них обладает антимикробной активностью; (ii) введение тиоцианатной группы в (гетеро)арены приводит к резкому усилению противогрибковой активности до такой степени, что ряд родано(гетеро)аренов проявляет активность, сопоставимую с активностью современных лекарственных средств.

Принципиальных замечаний по диссертации у меня нет. Из более частных отмечу следующие:

1. В работе электролиз очень часто ведут в неразделенной ячейке. Однако при электролизе в таких условиях протекающие на катоде процессы и продукты восстановления в принципе могут влиять на результаты анодного роданирования. Какие же процессы реализуются на катоде и какое влияние они оказывают на целевой процесс?
2. Умеренный выход (45 %) продукта роданирования диметиланилина связывается с близостью потенциалов окисления N,N'-диметиланилина и роданид-иона. Близость потенциалов не может быть причиной пониженного выхода, причиной являются конкурирующие процессы. В работе эти процессы, например, взаимодействие диметиланилина в качестве нуклеофила с его катион-радикалом, не обсуждаются.
3. Для определения потенциалов окисления (гетеро)аренов и электрохимического поведения роданид-иона автор использует метод ЦВА. Объем диссертации позволяет включить все данные ЦВА, а не только одну картинку, что затрудняет самостоятельный анализ результатов читателем. ЦВА могла бы дать полезную информацию и о взаимодействии диородана с (гетеро)аренами, однако в работе это не отражено.
4. В работе отсутствует информация о растворимости синтезированных соединений в воде и водно-органических средах. Судя по структурным формулам, они не растворимы или слабо растворимы в воде. В таком случае можно ли говорить об их фармакологической значимости, важна ли растворимость в воде или в водно-органических средах для проявления ими биологической (фармакологической) активности?

Сделанные замечания не умаляют достоинств диссертационной работы Яубасаровой Р.Р. и не отражаются на общей положительной оценке работы. Рецензируемая работа является прекрасным исследованием в области электроорганической химии, выполненным на высоком научном и экспериментальном уровне. Актуальность, научная новизна, практическая значимость, оригинальность и достоверность результатов подтверждены публикациями (3) в рецензируемых изданиях и серией докладов (5) на представительных науч-

ных форумах. Диссертант внес заметный вклад в анодное роданирование (гетеро)аренов, а в конечном счете и в развитие представлений о реализации разных путей анодного нуклеофильного замещения водорода в (гетеро)аренах. Диссертант проявил себя высококвалифицированным специалистом в области электроорганической химии, написанная им диссертация хорошо оформлена, читается с большим интересом.

Опубликованные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание работы.

Диссертация Яубасаровой Р.Р. отвечает требованиям пунктов 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (В редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор, Рауза Раилевна Яубасарова, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,
доктор химических наук
(специальности 02.00.03, 02.00.04),
старший научный сотрудник
лаборатории электрохимического синтеза
Института органической и физической химии
им. А.Е. Арбузова - обособленного
структурного подразделения
ФИЦ КазНИЦ РАН

Янилкин Виталий Васильевич

420088, Казань, ул.Арбузова, 8, Российская Федерация.
Телефон: 89178744739, E-mail: yanilkin@iopc.ru

05.11.2019 г.

