

Председателю диссертационного совета

24.1.092.01

при Федеральном государственном

бюджетном учреждении науки

Институт органической химии

им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

д.х.н. академику РАН

Егорову М.П.

Я, Кузнецов Николай Юрьевич, д.х.н., старший научный сотрудник ИНЭОС РАН, согласен выступить официальным оппонентом диссертационной работы Лялина Бориса Васильевича: «Электроокислительный синтез практически полезных веществ и их прекурсоров в условиях «парного» электролиза», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия в диссертационный совет 24.1.092.01 при ФГБУН ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

д.х.н., с.н.с. лаборатории стереохимии

металлоорганических соединений

 Н.Ю. Кузнецов

Подпись Н.Ю. Кузнецова заверяю:

ученый секретарь ИНЭОС РАН

 к.х.н. Е.Н. Гулакова

17.03.2022

Сведения об официальном оппоненте

1. ФИО оппонента: Кузнецов Николай Юрьевич

2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация: д.х.н., 02.00.03 – Органическая химия (Химические науки)

3. список публикаций оппонента:

1. A. Nahaei, Z. Mandegani, S. Chamyani, M. Fereidoonhezahad, H. R. Shahsavari, N. Yu. Kuznetsov, S. M. Nabavizadeh. Half-Sandwich Cyclometalated RhIII Complexes Bearing Thiolate Ligands: Biomolecular Interactions, in Vitro and in Vivo Evaluations // *Inorganic Chemistry*. – 2022. – V. 61. – P. 2039-2056.
2. E. A. Glubokova, I. A. Leneva, N. P. Kartashova, I. N. Falynskova, R. M. Tikhov, N. Yu. Kuznetsov. Efficacy of (R)-6-Adamantane- Derivatives of 1,3-Oxazinan-2-One and Piperidine-2,4-Dione in The Treatment of Mice Infected by the A/California/04/2009 influenza Virus // *Acta Naturae*. – 2021. – V. 13. – P. 116-125.
3. N. Yu. Kuznetsov. Promising Routes of Application of Smart Allylborating Reagents // *INEOS OPEN*. – 2020. – V. 3. – P. 156-164.
4. R. M. Tikhov, N. Yu. Kuznetsov. Construction of piperidine-2,4-dione-type azaheterocycles and their application in modern drug development and natural product synthesis // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2020. – V. 18. – P. 2793-2812.
5. N. Yu. Kuznetsov, V. I. Malishev, M. G. Medvedev Yu. N. Bubnov. DFT and experimental study of triallylborane-mediated isomerization of α -allylated azaheterocycles // *Mendeleev Communications*. – 2019. – V. 29. – P. 190-193.
6. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, T. V. Strelkova, Yu. N. Bubnov. Adducts of Triallylborane with Ammonia and Aliphatic Amines as Stoichiometric Allylating Agents for Aminoallylation Reaction of Carbonyl Compounds // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – P. 3549-3552.
7. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, T. V. Strelkova, Yu. N. Bubnov. Dimethylamine adducts of allylic triorganoboranes as effective reagents for Petasis-type homoallylation of primary amines with formaldehyde // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – V. 16. – P. 7115-7119.
8. Yu. N. Bubnov, Yu. Y. Spiridonov, N. Yu. Kuznetsov. New growth regulators of corn based on N-mono- and N,N-bis-3-butenyldichloroacetamides // *Russian Chemical Bulletin*. – 2018. – V. 67. – P. 345-358.
9. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, I. A. Godovikov, M. G. Medvedev, K. A. Lyssenko, E. I. Burtseva, E. S. Kirillova, Yu. N. Bubnov. Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – V. 15. – P. 3152-3157.

10. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, I. A. Godovikov, V. N. Khrustalev, Yu. N. Bubnov. New enolate-carbodiimide rearrangement in the concise synthesis of 6-amino-2,3-dihydro-4-pyridinones from homoallylamines // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – V. 14. – P. 4283-4298.

4. полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

5. занимаемая должность: старший научный сотрудник лаборатории стереохимии металлоорганических соединений ИНЭОС РАН

Подпись Кузнецова Н.Ю. заверяю:
ученый секретарь ИНЭОС РАН



 Д.х.н., с.н.с. Н.Ю. Кузнецов

 к.х.н. Гулакова Е.Н.

17/03/2022

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Лялина Бориса Васильевича «Электроокислительный синтез практически полезных веществ и их прекурсоров в условиях «парного» электролиза», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности **1.4.3. – органическая химия**.

Диссертационная работа Лялина Бориса Васильевича посвящена исследованию процессов электрогалогенирования органических соединений, имеющих практическое значение, таких как пиразолы, алифатические амины (аммиак), сукцинимид, арилсульфамиды, геминальные диамины и использованию синтезированных *N*-хлор-производных в органическом синтезе; процессам электроокисления с использованием медиатора процесса Ni(O)OH для получения различных карбоновых кислот и азосоединений. Разработанные методы отличает возможность регенерации и очистки вспомогательных и отработанных реакционных растворов посредством тех же электрохимических методов, максимальной атомной эффективности при реализации схемы «парного» электролиза.

Актуальность темы исследования

Электрохимический синтез (ЭС) является одной из альтернативных методологий органического синтеза. Явление электронного переноса, возникающее при химических реакциях – это единый физический процесс, независимо от того, что ему способствует – электрический ток или внутреннее строение молекул, а эффективность проведения синтеза является основным критерием такого процесса. Осуществление превращений путем ЭС представляет ряд преимуществ, таких как: управляемая реакционная способность, селективность, безопасность, образование малого количества отходов или их полное отсутствие. Важной особенностью ЭС является применение водных электролитов или водно-органических смесей, снижающих нагрузку на окружающую среду, а использование возобновляемых источников электрической энергии имеет еще и долговременные экономические последствия в рамках существующей мировой концепции низкого «углеродного следа» в химической продукции. Другой аспект описываемого в работе электросинтеза заключается в способе его проведения – «парном» электролизе, когда на обоих электродах реализуются синтетически полезные процессы, тем самым обеспечивая максимальную эффективность и экономичность синтеза. Выбор автором модельных соединений, таких как галогенпиразолы, *N*-хлорамины, Na-соли *N*-

хлорамидов, гидразины, азосоединения и др. представляется полностью оправданным, так как эти соединения востребованы в целом спектре промышленных и лабораторных процессов, включая получение лекарств, средств защиты растений, катализаторов, материалов с ценными свойствами. Таким образом, тема диссертационного исследования является актуальной.

Научная новизна и практическая значимость исследования

В диссертационной работе впервые и систематически исследованы закономерности электрохимического галогенирования (хлорирования, бромирования и иодирования) пиразолов. Источниками галогенирующего агента в условиях электросинтеза служили соответствующие галогениды щелочных металлов. В результате проведенных исследований были установлены закономерности галогенирования разнообразных пиразольных производных в различных условиях электросинтеза. Во многих случаях достигнуты высокие выходы продуктов и значения конверсии исходных пиразолов. Выявлены побочные реакции галогенирования в боковую цепь, дигалогенирования и образования бипиразолов. В случае иодирования пиразолов, найдены оптимальные системы, которые включают эффективный ЭС KIO_3 и использование его в смеси с KI (или I_2) и H_2SO_4 в качестве иодирующего агента. В оптимизированных условиях иодпиразолы образуются с высокими химическими выходами (74-99% с учетом конверсии) без существенного влияния природы заместителей в пиразольном цикле. Помимо пиразолов, разработанный метод был успешно использован для иодирования ароматических соединений анизола и тиофена.

Проведено обширное исследование электрохлорирования аминов, сульфамидов и сукцинимида. Разработаны условия эффективного генерирования хлорамина NH_2Cl посредством равновесной реакции хлорида азота NCl_3 с избытком аммиака. Создан общий метод ЭС таких нестабильных соединений, как *N*-хлор- и *N,N*-дихлор(ди)алкиламинов (выход 90-93%, согласно иодометрии), исходя из алкиламинов или их гидрохлоридов. Ряд этих нестабильных продуктов был выделен в чистом виде. Отработана методика синтеза *N*-хлорсукцинимида электрохимическим хлорированием сукцинимида после тщательного скрининга множества параметров ЭС, что позволило получить целевой продукт в препаративных количествах с общим выходом 80% и чистотой 93%. В продолжение работы по синтезу практически важных хлорирующих агентов был впервые реализован ЭС натриевых солей *N*-хлорамидов арилсульфокислот – хлораминов Б, Т и ХБ. Этот раздел диссертационной работы был наиболее тщательно адаптирован для практического использования. Помимо того, что выходы продуктов достигали количественных значений,

удалось практически полностью исключить отходы синтеза, была разработана методология многократной рециклизации реакционных растворов без потери эффективности. По результатам этой работы создан лабораторный технологический регламент и укрупненная установка для синтеза хлораминов Б, Т и ХБ в сотрудничестве с промышленными предприятиями. Обладая набором эффективных методов электрохлорирования, автором были реализованы синтезы различных полезных органических соединений. Путем внутримолекулярной циклизации *N*-монохлордиаминов успешно синтезированы такие редкие соединения, как 1,2-диметилдиазиридин и 1,5-диазабицикло[3.1.0]гексан, причем последний был получен в препаративных граммовых количествах. Исходя из *N*-хлоралкиламинов и ксантогената калия синтезирован ряд *O*-этиловых эфиров алкилтиокарбаминовых кислот, находящихся применение в качестве гербицидов, фунгицидов и реагентов для рудно-обогажительных процессов. Взаимодействием *N*-хлоралкиламинов с натриевой солью 2-меркаптобензотиазола разработан малоотходный и эффективный метод получения бензотиазолсульфенамидов – промышленных соединений, применяемых в качестве ускорителей вулканизации каучуков. Другими важными соединениями, которые были получены в ходе работы стали гидразин и фенилгидразин. Для получения гидразина использовали хлорамин, который синтезировали любым из электрохимических методов: либо через NCl_3 , либо через хлорамин Т. В присутствии ацетона, образующийся гидразин связывается в стабильный диазиридин, который под действием 50% серной кислоты дает целевой сульфат гидразина (до 77%). Аналогично была разработана методика синтеза фенилгидразина (~70%) из хлорамина и анилина в присутствии NaOH .

Отдельный раздел диссертации посвящен процессам электрохимического окисления органических соединений посредством медиатора окисления $\text{Ni}^{\text{III}}(\text{O})\text{OH}$, нанесенного на электрод (анод) и, таким образом, непрерывно регенерируемого в ходе электролиза. Была продемонстрирована возможность окисления алкилароматических спиртов до соответствующих кислот, выявлены ограничения и преимущества метода. В ряде случаев (феноксизтанол, 3-фенилпропанол, 1-(2-гидроксиэтил)тетразол и 1-(2-гидроксиэтил)пиразол) карбоновые кислоты образуются с высокой селективностью и выходом. Изучены процессы электрохимического медиаторного окисления циклоалканолов и циклоалканонов в соответствующие дикарбоновые кислоты (адипиновая и глутаровая). Однако данный метод обладает невысокой эффективностью и селективностью, поскольку образуется смесь гомологичных двухосновных кислот. В то же время существует потенциал для усовершенствования этого метода синтеза дикислот. Успешно реализовано электроокисление формилпиразолов до карбоновых кислот,

которые в ряде случаев, например, 1-метил-5-формил- и 1,5-диметил-4-формилпиразол образуют соответствующие кислоты с выходам 98%. Разработан метод ЭС азопиразолов и азофуранов из аминов на Ni(O)OH аноде. В этом процессе достигаются очень хорошие выходы большинства азосоединений, поэтому метод, очевидно, обладает высокой синтетической ценностью. Более того, данные соединения содержат N=N связь и, как было показано недавно в литературе, могут использоваться в качестве гетероциклических фотопереклюкателей с уникальными свойствами.

Оценка содержания и структуры диссертации

Представленная Лялиным Б.В. диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к научно-квалификационным работам. Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертации. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3. – органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Структура диссертации является классической. Диссертация изложена на 367 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав обсуждения результатов, каждой из которых предшествует свой литературный обзор, экспериментальной части, основных результатов и выводов, списка цитируемой литературы, насчитывающего 398 наименований и Приложения – лабораторного технологического регламента по синтезу хлораминов Б, Т и ХБ. Приложение также состоит из введения, основной и экспериментальных частей, списка литературы из 5-ти наименований. Материал диссертации включает 20 таблиц и 99 схем.

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, научная новизна, положения, выносимые на защиту.

Конкретной целью диссертационного исследования было создание новых, эффективных, экологически безопасных методов окислительного (анодного) синтеза практически важных соединений и полупродуктов их получения. Для достижения поставленной цели автором был решен ряд задач: 1. Изучение закономерностей электрогалогенирования пиразола и его производных в водных растворах галогенидов металлов с учетом минимизации вреда окружающей среде; 2. Исследование закономерностей электрохлорирования алифатических аминов, аммиака и ряда амидопроизводных в водном растворе NaCl ; 3. На основе разработанных методов электрохлорирования азотсодержащих производных, были расширены синтетические возможности ЭС и реализованы синтезы 1,2-диалкилдиазиридинов, тиокарбаматов,

бензотиазолсульфенамидов, гидразина и фенилгидразина; 4. Исследование закономерностей электроокисления спиртов, карбонильных соединений и ароматических аминов на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде в водных щелочных средах с учетом возможности масштабирования синтеза практически важных моно- и дикарбоновых кислот, ароматических азопроизводных.

Литературный обзор предшествует каждой главе обсуждения результатов, что позволяет легко ознакомиться с изучаемыми областями синтеза. В **Обсуждении результатов** описаны результаты диссертационного исследования. В этом разделе представлены результаты разработки и оптимизации ЭС галогенпиразолов, *N*-хлораминов, *N*-хлорсукцинимидов, *N*-хлораминов сульфоароматических кислот и их натриевых солей с разнообразными методами их применения в органическом синтезе 1,2-диалкилдиазиридинов, тиокарбаматов, *N*-алкил-2-бензотиазолсульфенамидов, гидразина, фенилгидразина. Описаны новые методы электроокислительного синтеза гетероциклических карбоновых кислот, алкилдикарбоновых кислот, азопиразолов, азофуразанов на $\text{NiO}(\text{OH})$ аноде. **Четвёртая глава** представляет собой экспериментальную часть, в которой приведены методики синтеза соединений, их физико-химические характеристики и другие экспериментальные данные. Содержательная часть диссертации завершается выводами. После списка цитированной литературы добавлено **Приложение**, описывающее разработанный лабораторный технологический регламент синтеза промышленных хлораминов Б, Т, ХБ по безотходной технологии на укрупненной лабораторной установке электрохимического синтеза.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научных изданиях. Основное содержание работы отражено в авторских публикациях. По материалам диссертации опубликована 31 работа, включая два обзора, в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ, практически важные результаты защищены одним патентом РФ. Данные диссертационного исследования широко представлены на множестве российских конференций.

Представленные в работе **положения и выводы хорошо обоснованы**, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и **не вызывают сомнений**, а большинство вопросов, возникающих по ходу прочтения диссертации подробно рассматриваются автором, следуя логике изложения. В то же время имеется ряд дискуссионных вопросов и замечаний по диссертации:

1. Формулировка выводов проработана недостаточно. Сделан вывод о том, что «разработан комплекс новых подходов к электросинтезу широкого ряда практически

ценных веществ...». Во-первых, такая формулировка достаточно расплывчатая, но, самое главное, в работе разработаны не подходы, а вполне конкретные методы синтеза, что следует из всей совокупности исследованных и оптимизированных параметров электросинтеза (типы реагентов, концентрации, соотношения, плотности тока, температура, количество электричества и т.д.).

2. При изучении механизма хлорирования пиразолов в боковую цепь сравниваются реакции хлорирования толуола *N*-хлор-4-нитропиразолом при 110 °С и хлорирование в боковую цепь в условиях электросинтеза при 15 °С. Очевидно, что условия гомолитического разрыва связи N-Cl при высокой температуре намного более благоприятны, чем при низкой температуре. Насколько корректно такое сравнение?

3. На схеме 29 представлен механизм радикального хлорирования. Одной из ключевых стадий этого процесса изображен отрыв пиразолилметильным радикалом атома водорода от молекулы воды с генерацией гидроксид-радикала $\text{OH}^\bullet$ ($39 \rightarrow 9a, 10a \leftarrow 36$). Это совершенно невероятный процесс, учитывая разницу в энергиях связей C-H в родственном бензильном положении $\text{PhCH}_2\text{-H}$ (85 ккал/моль) и O-H в воде (119 ккал/моль) – возможен и реализуется только обратный процесс. Следует пересмотреть механизмистическую схему радикального хлорирования в боковую цепь метилпиразолов.

4. На схеме 93 рассматривается равновероятное участие в процессе окислительного расщепления циклоalkanона 1,3-, 1,4 и 1,5-переноса атома водорода. Это предположение недостаточно обосновано, поскольку только 1,5-водородный перенос благоприятен по энергетическим и стереоэлектронным параметрам. На каком основании был сделан вывод о возможности 1,3- и 1,4-водородного переноса? Проводились ли квантово-химические расчеты для подтверждения такой возможности, имеются ли литературные данные, подтверждающие вероятность именно внутримолекулярного водородного переноса, а не межмолекулярного отрыва атомов водорода высокоэнергетическими радикалами?

5. В диссертации практикуется выборочная нумерация соединений и часто без приведения структурных формул, что несколько затрудняет восприятие материала.

6. Предположение относительно образования дианиона (**67a**) в водной среде представляется маловероятным (Схема 83). Тогда как, соответствующий радикал анион, гораздо более предпочтителен, тем более, что механизм окисления $\text{NiO}(\text{OH})$ (ссылка 277 диссертации) протекает через радикальный отрыв α -атомов водорода в спиртах.

7. Разработан перспективный метод получения гидразина и фенилгидразина, однако, другие представители, например, алкилгидразины, которые являются очень

востребованными продуктами не были синтезированы. Возможен ли синтез моноалкилгидразинов?

8. Можно ли использовать прогрессивную методику импульсного электролиза при синтезе диазиридинов, чтобы создать задержку и увеличить время для циклизации монохлордиаминов, уменьшив, тем самым, образование нереакционных дихлораминов?

9. Какие водорастворимые органические растворители могут применяться в электроокислительном хлорировании гидрофобных соединений и насколько они влияют на выход целевых продуктов?

10. В одном из экспериментов выделенный выход *трет*-бутил-*N,N*-дихлорамина оказывается в два раза меньше определенного спектроскопически из-за высокой температуры кипения CCl_4 , которым экстрагировали дихлорамин. Можно ли использовать в качестве органической фазы более легкокипящий дихлорметан и приведет ли это к увеличению выхода?

Экспериментальная часть

11. Несогласованность значений хим. выхода в эксперименте и тексте диссертации, например, в эксперименте выход **7a** - 51% при конверсии **7** - 72%, а в тексте – **7a** – 46% при конверсии **7** – 68%.

12. Аналогично на стр. 233, в синтезе **11b**: конверсия пиразола **11** – 92%, а мольное соотношение бромпиразола **11b**:**11** = 1.78:1, т.е. конверсия **11** 64%?

13. Стр. 234, синтез **15b**: конверсия кислоты **15** – 99%, выход бромкислоты **15b** – 89%, а мольное соотношение смеси **15b**:**15** = 25.3:1 (96.2% и 3.8%), т.е. кислоты **15** уже больше 1%?

Замечены опечатки в тексте:

Схема 44, лишние атомы водорода в иминхлориде и азирине.

Схема 47, лишние атомы водорода в гетероциклических радикалах

В Таблице 8 пропущен индекс **c** в **14c**

Стр. 68 опечатка в тексте - из **12** получается **11b**

Стр. 231, опечатка - **19b**, должно быть **10b**

Вместе с тем, нужно подчеркнуть, что указанные вопросы и замечания не снижают общей положительной оценки и значимости диссертационного исследования. В

результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Лялина Б.В. можно заявить, что **цель работы достигнута, а задачи решены.**

Заключение

Диссертационная работа Лялина Б.В. «Электроокислительный синтез практически полезных веществ и их прекурсоров в условиях «парного» электролиза» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, практической значимости, научной обоснованности химических и технологических решений в области разработки методов синтеза практически важных веществ; соответствует требованиям ВАК Российской Федерации, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора химических наук (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор – Лялин Борис Васильевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории стереохимии металлоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Кузнецов Николай Юрьевич



Адрес: 119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова 28, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

(499) 783-32-74 доб. 1260; e-mail: nkuznff@ineos.ac.ru

Подпись доктора химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории стереохимии металлоорганических соединений заверяю,
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук,
к.х.н.



Е.Н. Гулакова

«25» марта 2022 г.