

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н. Ферштат Л.Л. (председатель), д.х.н., проф. Сухоруков А.Ю., д.х.н. Старосотников А.М., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Моисеевой Наталии Валентиновны «Развитие новых подходов к функционализации гидрокси- и алкокси-производных бензола на основе электроокислительного тиоцианирования и тиолирования»** (научный руководитель – д.х.н. Трушков И.В.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия, установила:

Диссертационная работа Моисеевой Н.В. «Развитие новых подходов к функционализации гидрокси- и алкокси-производных бензола на основе электроокислительного тиоцианирования и тиолирования» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

**Актуальность проблемы.** Диссертационная работа посвящена развитию методологии функционализации аренов, что обеспечивает их многообразие и открывает новые возможности для получения ценных соединений для нужд химии, медицины, сельского хозяйства и иных областей, связанных с приоритетными направлениями научно-технологического развития Российской Федерации.

В этой связи очевидный интерес представляет тиоцианирование и тиолирование гидрокси- и алкокси-производных бензола, что позволяет получить целую серию соединений (тиоцианаты, аминотиазолы, тиоксолонны и тиоэферы) обладающих полезными прикладными свойствами. Так, обнаружена выраженная антимикробная активность ряда представителей вышеупомянутых соединений, что актуально на фоне снижения эффективности существующих лекарственных средств из-за явления резистентности. Среди аминотиазолов следует отметить действующее начало

препарата рилузол (Теглютик®), используемого при лечении бокового амиотрофического склероза. Ряд тиолов, планируемых к использованию в работе, также является действующими компонентами лекарств, например, тиамазол (анти tireоидное средство) и меркаптопурин (противоопухолевое средство). Кроме того, 4-тиоцианатофенол и его алкил-производные являются удобными прекурсорами препаратов пробукол (используется для лечения атеросклероза), толтразурил и поназурил (применяются в ветеринарии в качестве противопаразитарных средств). Эти и иные перспективы практического применения безусловно стимулируют развитие методов синтеза таких соединений.

Большинство известных методов, однако, требует использования окислителей, которые часто применяются однократно и в избытке, а также могут быть токсичными и давать отходы. В некоторых случаях для эффективного протекания процессов необходимы добавки солей переходных металлов или фотокатализаторы, а также применение повышенных или пониженных температур. Это делает необходимым поиск более эффективных и безопасных подходов.

Среди них особое внимание заслуживает развиваемый в России и за рубежом органический электросинтез, использующий электрический ток в качестве доступного и экологически перспективного окислителя. Возможность тонкой регулировки анодного потенциала позволяет избежать трудностей эмпирического подбора окислителей, что, в свою очередь, способствует повышению селективности и эффективности процессов.

Таким образом, электрический ток стал эффективным инструментом для генерации дитродана,  $(\text{SCN})_2$ , одного из наиболее известных и доступных тиоцианирующих агентов. Его реакционная способность, очевидно, ограничена в отношении гидрокси- и алкоксибензолов, поэтому к настоящему времени известно небольшое число исследований с довольно ограниченным набором субстратов (преимущественно алкоксибензолов). В ряде методов требуется предварительная функционализация исходных соединений борорганическими группами и пропускание большого (4 – 6-

кратного) избытка электричества, или же повышенная длительность электролиза (1 – 4 дня).

Что касается тиолирования, то электрический ток продемонстрировал эффективность в генерации производных хинона, которые являются одними из ключевых интермедиатов данного процесса. Исследования в основном сосредоточены на *орто*-дигидроксибензолах, тогда как *пара*-дигидроксибензолы к настоящему времени практически не изучены. Это может быть связано с более низкой реакционной способностью соответствующих электрогенерированных промежуточных *пара*-бензохинонов по сравнению с *орто*-бензохинонами.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** В данной работе была усовершенствована методология функционализации аренов в мягких условиях, используя коммерчески доступные материалы и электрический ток как доступный, экологически перспективный и регулируемый окислитель.

Впервые удалось провести комплексное исследование закономерностей электроокислительного тиоцианирования и тиолирования С–Н-связей 30 фенолов и их алкоксипроизводных (включая природные и полусинтетические биоактивные соединения, такие как фенол, тимол, гидрохинон, пирокатехин, гваякол, эвгенол, вератрол, дигидроапиол), 19 из которых ранее в таких процессах не изучались. Удалось определить наиболее вероятные механизмы реализации соответствующих процессов и найти оптимальные условия для получения максимального выхода целевых продуктов.

Получены новые данные по тиоцианированию в присутствии хлорида цинка, которое, как оказалось, протекает через электроокисление иона  $[Zn(SCN)_4]^{2-}$  и образование высокореакционного комплекса типа  $(SCN)_2-Zn(II)$  как доступного и перспективного электрофильного тиоцианирующего агента, позволяющего вводить до двух тиоцианатных групп в молекулу.

В случае тиолирования производных гидрохинона были найдены условия для количественной электрогенерации протонированного пара-

бензохинона (ключевого интермедиата реакции) без добавления сильных кислот.

Предложены оригинальные вольтамперные методики для предварительного анализа эффективности процесса тиоцианирования или мониторинга процесса тиолирования, которые до этого не были описаны.

Выявлены ранее не известные зависимости эффективности тиоцианирования от потенциала окисления соответствующего гидроксид- или алкоксибензола, а тиолирования – от кислотности-основности характеристик и потенциала окисления соответствующего тиола.

Синтезировано 65 целевых продуктов (выход до 99%), из которых 51 впервые получены электрохимическим путем и 34 ранее не описаны. В ходе биоиспытаний 27 соединений показали антимикробную активность, некоторые из них сопоставимую со стандартными лекарственными препаратами сравнения (флуконазол, амфотерицин Б и хлорамфеникол). Кроме того, среди синтезированных целевых продуктов найдены: действующий компонент рилузона (нейропротектор), прекурсоры толтразурила и поназурила (противопаразитарные препараты), 2 производных тиамазола (антигельминтный препарат) и 6 производных меркаптопурина (противоопухолевый препарат), причем последние имеют структурное сходство с азатиоприном (иммунодепрессант).

**Степень достоверности обеспечивается** комплексом применяемых современных физико-химических методов анализа для исследования протекания химических реакций и характеристики полученных в ходе исследований соединений: циклическая вольтамперометрия, спектрофотометрия, спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  (в том числе двумерная), масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (ИЭР-МС), а также рентгеноструктурный анализ.

**Личный вклад автора.** Диссертационная работа выполнена в Лаборатории химии карбенов и других нестабильных молекул (№1) ИОХ РАН. Подавляющее большинство приведенных в диссертации экспериментов были проведены лично автором диссертации. Общее направление

исследований определялось автором совместно с научным руководителем, равно как и обсуждение результатов научной работы. Подготовка материалов к публикации и написание статей по итогам исследований проводились совместно с научным руководителем и при участии соавторов. Автором также проводилась самостоятельная интерпретация всех спектров ЯМР, а также регистрация некоторых из них. Установление строения веществ методами РСА и HRMS было проведено на базе ИОХ РАН.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание** работы.

**Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК** к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 6 публикаций, в том числе 6 публикаций по теме диссертации. Из них **2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК** (в том числе 2 по теме диссертации), и 4 тезиса докладов на международных и всероссийских конференциях по теме диссертации.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа «Развитие новых подходов к функционализации гидрокси- и алкокси-производных бензола на основе электроокислительного тиоцианирования и тиолирования» Моисеевой Н.В. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Моисеевой Н.В. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Берберова Н.Т., ФГБОУ ВО "Астраханский государственный технический университет» и

д.х.н. Шундрин Л.А., Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН) и ведущая организация (Казанский национальный исследовательский технологический университет (КНИТУ)) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Моисеевой Н.В. по теме «Развитие новых подходов к функционализации гидрокси- и алкокси-производных бензола на основе электроокислительного тиоцианирования и тиолирования» принято 12 февраля 2025 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н. Ферштат Л.Л.

д.х.н., проф. Сухоруков А.Ю.

д.х.н. Старосотников А.М.

Подписи д.х.н. Ферштата Л.Л., д.х.н., проф. Сухорукова А.Ю., д.х.н. Старосотникова А.М., заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И. К. Коршевец

12 февраля 2025

