

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Утеповой Ирины Александровны «Окислительные  $S_N^H$  реакции в конструировании каталитических систем «азин-металлоцен»», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03-Органическая химия.

Диссертационная работа Утеповой Ирины Александровны посвящена, с одной стороны, расширению возможностей  $S_N^H$  реакции в новых реакционных системах, с другой – созданию широкого ряда новых структур многоцелевого назначения.

Растущий интерес, проявляющийся в последние полтора десятилетия к  $\pi$ -комплексам металлов, в том числе металлоценам, накладывается на то, что набор синтетических инструментов в химии подобных систем на сегодняшний день заметно более узок, чем в ароматическом ряду. При этом, интенсивное развитие теории и практики прямых нуклеофильных функционализаций C-H связей в органическом синтезе предлагает путь расширение инструментария трансформации для этих систем. Подход, связанный с использованием  $S_N^H$  реакции, помимо раскрытия новых синтетических направлений, позволяет сократить число стадий синтеза, увеличить выходы целевых соединений. Все это приближает процессы к основным принципам зеленой химии и атомной экономии, позволяет снизить негативное влияние на окружающую среду и экономические затраты. Однако, к началу представляемых в диссертации исследований имелась информация об отдельных примерах реализации  $S_N^H$  реакций в рядах  $\pi$ -комплексов ароматических соединений, в том числе их взаимодействии с азинами

При этом весьма перспективным направлением является разработка новых методов синтеза азинилметаллоценов и родственных соединений

как реагентов много целевого назначения: каталитических систем, материалов медицины и др..

Все вышеуказанное свидетельствует о несомненной актуальности выбранной соискателем тематики как с точки получения новых знаний о химическом поведении азинов и  $\pi$ -комплексов металлов, в том числе металлоценов, в  $S_N^H$  реакциях, так и расширения ряда новых, многоцелевых гетероциклических систем.

Несомненным подтверждением актуальности выполненных исследований служит то, что они выполнены при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант МК-1901.2011.3, программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ-65261.2010.3, НШ 5505.2012.3, НШ-8922.2016.3), Государственного задания Минобрнауки РФ (проект № 2458), ФЦП Министерства образования и науки РФ «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» соглашение № 14.А18.21.0830, соглашение № 14.А18.21.0806 от 31 августа 2012 г.), Российского научного фонда (проект 14-13-01177), проектов РФФИ (07-0396104-р\_урал\_а, 10-03-00756, 12-03-33144, 13-03-01271, 16-03-00958).) (т.е. прошли независимую экспертизу)

Диссертация Утеповой И.А. состоит из введения, трех глав (содержащих описание современного состояния проблемы по данным литературных источников, собственных результатов, экспериментальной части), заключения и списка цитируемой литературы (228 наименований). Имеются приложения. Материалы изложены на 324 страницах. Представленные в работе материалы сведены в 16 таблиц, иллюстрируются 90 схемами и 56 рисунками.

Во введении автор обосновал ее актуальность, показал цель и задачи, кратко сформулировал научную и теоретическую значимость полученных результатов, практическую ценность, методологию и методы

исследований, положения, выносимые на защиту. Кроме того, приведены степень достоверности и апробация работы, личный вклад автора, сведения о публикациях.

Глава 1 имеет характер литературного обзора по проблемам диссертации. В нем рассмотрены методы синтеза и свойства азинилпроизводных ферроцена и цимантрена. Особое внимание уделяется применению продуктов синтеза на основе указанных систем: в качестве катализаторов, сенсоров, молекулярных устройств и др. В целом, литературный обзор достаточно адекватно отражает состояние последних десятилетий рассматриваемой в диссертационной работе проблемы. На актуальность указывает тот факт, что более половины составляют ссылки на работы последнего десятилетия.

В главе 2 представлены собственные результаты соискателя и их обсуждение. Существенную часть раздела представляют исследования некатализируемых переходными металлами прямых окислительных C-C-сочетаний ( $S_N^H$  реакции) литийпроизводных металлоценов с азинами. Автором впервые определены основные факторы окислительного C-C сочетания азинов с литийметаллоценами. Это сделало значительно более доступными весьма востребованные азинилметаллоцены, а также азинилбензолхромтрикарбонилы. При подборе условий синтеза автор широко и грамотно использует весь комплекс физико-химических методов анализа (ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{31}P$ , двумерных корреляций, масс-спектрометрии, элементного анализа, ВЭЖХ (в том числе на неподвижных хиральных фазах), сверхкритической флюидной (СКФ) хроматографии, поляриметрии, рентгеноструктурного анализа), подробно исследует структуры (в том числе и пространственные) образующихся соединений.

Впервые показано, что превращения имеют общий характер, и могут быть применены к разнообразным азинам: моно-, ди- и триазинам с

различным расположением гетероатомов в цикле, замещенным и незамещенным, а также к бензоаннелированным системам.

Утеповой И.А. сделаны предположения о механизме  $S_N^H$  реакций с участием литийметаллоценов. Они были впервые экспериментально подтверждены путем интерпретации лабильных (исследование реакций ферроцениллития с пиразином методом ЯМР спектроскопии) и выделения устойчивых  $\sigma^H$ -аддуктов. Использование высокоэлектрофильных пиридилтриазинов в смесях «азин – ферроцен» позволило впервые выделить и охарактеризовать устойчивые  $\sigma^H$ -аддукты. Автор очень тщательно и продумано подходит к организации, проведению, анализу и интерпретации эксперимента на комплексной основе, что делает убедительными заключения об исследуемом процессе.

Автором получены новые данные о возможности прямого сочетания литийферроценов с Ноксидами азинов. В результате были получены ферроценовые лиганды, содержащие в своем строении N-оксидный фрагмент.

Существенный раздел работы посвящен вопросам использования кислорода воздуха как окислителя. Соискателем установлена важнейшая роль окислителя в процессе окислительного кросс-сочетания в системах азин – ферроцениллитий. Для модельных систем (взаимодействие азинов с пирролом и индолом) подобраны оптимальные условия для этих реакций. Таким образом, Впервые  $S_N^H$  реакции были проведены в условиях аэробного окисления в присутствии гетерогенных фотокаталитических, в том числе систем на основе  $TiO_2$ . Следует отметить, что в ходе модельных оптимизационных исследований было получено более 40 веществ, большинство из которых новые. Эта группа соединений является весьма привлекательной для биотестирования в отношении противоопухолевой, противогрибковой, противовирусной активности.

Автором впервые была показана возможность получения планарно хиральных гетарилметаллоценов, включающих стереогенные атомы С и S, с применением разработанных  $S_N^H$  кросс-сочетаний. Результат сравнительного анализа показал, что применение  $S_N^H$  реакций по сравнению с палладийкатализируемыми кросс-сочетаниями по Негиши позволяет сократить количество стадий, обеспечить уход от применения галогеназинов, существенно увеличить общий выход и энантиомерную чистоту (ее до 99%) целевых продуктов.

Соискателем обнаружено циклопалладирование азинилферроценов в асимметрическом варианте, получены планарно хиральные палладациклы. Все структуры подробно исследованы всем разумным набором физико-химических методов анализа, что обеспечивает убедительную достоверность результатов. Особое внимание уделяется структурным исследованиям, что вполне разумно.

В ходе исследований получен широкий набор новых систем, которые представляют несомненный интерес для развития синтетической органической химии и как базис создание новых каталитических, биологически- и фармакологически активных соединений и др..

Совершенно органично вписывается в представленное исследование глава «Практическое применение металлоценов».

Автором установлено, что не описанные ранее 1,2-дизамещенные азинилферроцены проявляют высокую каталитическую активность в реакциях аллильного алкилирования, [3+2]-циклоприсоединения, гидрирования, присоединения диалкилцинка к альдегидам.

Найдено, что азинилметаллоцены являются эффективными составляющими радикальных иницирующих смесей с пероксидом бензоила или азобисизобутиронитрилом для свободно-радикальной полимеризации виниловых мономеров в массе.

Соискателем показано, что азинилметаллоцены способны образовывать различные по своей архитектуре новые трифлатные комплексы кобальта (II) и никеля (II) и показаны их антиферромагнитные свойства.

Установлена возможность использования нанокompозитных частиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , модифицированных ферроценильными производными, в качестве сигналообразующей метки для определения бактерии *Escherichia coli*.

Все вышеуказанное подтверждает научную новизну и практическую значимость работы.

В экспериментальной части подробно представлены методы исследований, объекты и применяемые вещества, характеристики полученных структур, что свидетельствует о достоверности полученных результатов. Все синтезированные соединения убедительно идентифицированы комплектом методов: ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , двумерных корреляций, масс-спектрометрия, элементный анализ, ВЭЖХ (в том числе на неподвижных хиральных фазах), сверхкритическая флюидная (СКФ) хроматография, поляриметрия, рентгеноструктурный анализ.

Выводы по работе убедительны и логичны. Работа аккуратно оформлена, написана ясным языком.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

В целом, работа производит хорошее впечатление своей логикой, четкой структурированностью, новизной и достоверностью представленных результатов. Соискатель грамотно использует современные химические концепции и методики, тщательно планирует исследования, применяет для решения поставленной задачи как синтетические, так и аналитические подходы.

По теме диссертационной работы опубликовано 20 статей в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включенных в международные системы цитирования Scopus,

Chemical Abstract и Web of Science, 1 патент, 35 тезисов докладов на российских и международных конференциях. Этого достаточно для представления состояния проблем и интерпретации результатов.

В результате рассмотрения диссертации возникает ряд вопросов и замечаний:

1) С чем связано то, что значительная часть название разделов в литературном обзоре связаны с назначением соединений, а не со структурами рассматриваемых объектов или характером превращений?

2) В литературном обзоре нет сведений о реакции азинов с другими нуклеофилами (помимо металлоценов) при том, что процесс взаимодействия с ними занимает достаточно заметную часть обсуждаемых результатов и привел к получению широкого ряда перспективных структур.

3) Имеются ли подтвержденные данные о лимитирующей стадии  $S_N^H$  реакций с участием литийметаллоценов?

4) Автор широко использует катализатора  $TiO_2$  и композит на его основе. Какие его характеристики являются наноразмерными: размер частицы или дефектов на поверхности? Есть ли данные о механизме реакции с участием этого катализатора?

Однако сделанные замечания не носят принципиального характера.

Оценивая работу в целом, можно заключить, что автором выполнено актуальное, значимое научное исследование, являющееся значительным вкладом в химию гетероциклических соединений и расширяющее возможности разработки новых фармацевтических субстанций многоцелевой направленности.

Диссертационная работа Утеповой Ирины Александровны «Окислительные  $S_N^H$  реакции в конструировании каталитических систем «азин-металлоцен»» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, практической значимости безусловно

удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор – Утепова Ирина Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заведующий кафедрой органической и биологической химии,  
д.х.н., профессор

Орлов Владимир Юрьевич

ул. Советская, 14, Ярославль, 150003

тел. (4852) 44-29-28

e-mail: [orl@bio.uni-yar.ac.ru](mailto:orl@bio.uni-yar.ac.ru)

ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»

Подпись Орлова Владимира Юрьевича заверяю.

Заместитель начальника  
управления - Директор центра  
кадровой политики

Куфирина Л.Н.

30.10.2017