

О Т З Ы В

Официального оппонента Ольшевской Валентины Антоновны
на диссертационную работу Смышляевой Лидии Альфредовны
«С-Н / С-Li сочетания N-оксидов с карбораниллитием в синтезе новых
бор-обогащенных азагетероциклических производных»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Л.А. Смышляевой посвящена разработке эффективных методов синтеза новых азагетероциклических производных *орто*-карборана посредством прямого, некатализируемого переходными металлами взаимодействия литий-*о*-карборана с гетероциклическими N-оксидами. *Актуальность работы* не вызывает сомнений, она обусловлена перспективами применения полиэдрических соединений бора в катализе, в создании новых материалов (термостойкие полимеры, жидкие кристаллы, люминофоры и др.) с набором свойств, необходимых для развития передовых технологий, в медицине (борнейтронозахватная и фотодинамическая терапия онкологических заболеваний, мишень-направленные препараты и др.). Предпосылкой для проведения исследований в направлении получения карборановых азагетероциклов явилась хорошо известная высокая и разнообразная биологическая активность гетероциклических структур, таких как хинолин, 2,2'-бипиридил, хиноксалин, пиримидин, имидазол и др. Автор попытался объединить в рамках одной молекулы уникальные структурные и химические свойства карборанов, такие как икосаэдрическая геометрия, термическая и химическая стабильность, гидрофобный характер, с выше перечисленными фармакофорными группами, что привело к созданию двухкомпонентных гибридных структур. Следует отметить, что введение в биологически активные вещества структурных элементов, которые не

входят в состав живых систем, в данном случае карборана, как правило, приводит к новым видам биологической активности или к улучшению имеющейся. Все это обуславливает высокую *практическую* значимость данной работы и лежит в русле современных тенденций развития химии карборанов и органической химии.

Цель и задачи работы: разработка эффективных методов синтеза азагетероциклических производных *орто*-карборана посредством прямой, некатализируемой переходными металлами нуклеофильной функционализации C(sp²)-Н связи в гетероциклических N-оксидах, а также исследование фотофизических и координационных свойств некоторых синтезированных соединений.

Диссертация Л.А. Смышляевой имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 131 стр. печатного текста, и содержит 85 рисунков, 49 схем, 8 таблиц и 111 библиографических ссылок.

Во *введении* обоснован выбор темы исследований, сформулированы цели и задачи работы, ее научная и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, а также приводятся данные об апробации результатов работы.

В *литературном обзоре*, охватывающем данные 93 источников вплоть до 2017 года, автором обобщены и проанализированы литературные данные по методам синтеза азотсодержащих карборановых гетероциклов, в которых гетероциклический фрагмент связан с атомом углерода карборанового полиэдра. Проведенный обзор литературы продемонстрировал актуальность поставленной в диссертации задачи и позволил в полной мере оценить оригинальность и перспективность выбранного автором синтетического подхода для получения биологически ориентированных карборановых гетероциклов.

Собственное исследование автора состоит из четырех основных частей: (1) синтез новых азагетероциклических и открытоцепных карборанов прямым, некатализируемым переходными металлами C-H/C-Li сочетанием моно- и диазин-N-оксидов с литийкарбораном; (2) синтез карборановых производных фталазинов с использованием C-H/C-Li сочетания фталазин-N-оксида с карбораниллитием под действием различных ацилирующих реагентов; (3) синтез имидазолилзамещенных карборанов; (4) фотофизические исследования хиноксалин-, фенантролин- и бис(пиперазин)-замещенных карборанов. В результате выполнения диссертационного исследования автором синтезирован широкий спектр карборановых азотсодержащих гетероциклов и показана возможность их использования в качестве лигандов в дизайне координационных соединений различной структуры, а также для создания люминесцентных материалов. Эти результаты демонстрируют хорошие перспективы для дальнейшего развития исследований в направлении практического применения полученных автором соединений.

Основные научные достижения работы заключаются в следующем: Проведено систематическое исследование реакционной способности азин-N-оксидов (хинолин-1-оксид, 2,2'-бипиридил-1-оксид, хиноксалин-1-оксид, пиримидин-1-оксид, 1,10-фенантролин-1-оксид) с монолитийкарбораном. Предложенные методы синтеза базируются на прямой функционализации C(sp²)-H связи азагетероциклического субстрата карбораниллитием, выступающего в роли нуклеофила, в отсутствие катализа переходными металлами. Показано, что образование карборановых гетероциклов происходит в результате присоединения карборанового нуклеофила к связи $\text{CH}=\text{N}^+-\text{O}^-$ азина с образованием нестабильных анионных σH -аддуктов и последующей их ароматизации при действии ацилирующего агента. Этим же методом был получен карборанилпиразиновый гетероцикл, но в отличие от ранее рассмотренных

азинов, реакция пиразин-N-оксида с литийкарбораном привела к образованию продукта димерного строения - 5,5'-бис(1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан-1-ил)-2,2'-бипиразина (**4f**). (Молекулярная структура **4f** подтверждена методом РСА). Отмечу, что соединение **4f** является перспективным лигандом для создания карборановых комплексов с переходными металлами, которые могут найти применение в катализе, фотохимии и конструировании супрамолекулярных ансамблей. Также показано, что реакция N-оксида пиридазина с литийкарбораном сопровождается отщеплением азота от неустойчивого промежуточного дигидросоединения **3g** при его обработке ацетил хлоридом, что позволило впервые получить карборан, содержащий винилацетиленовый заместитель у атома углерода карборанового полиэдра. Доступность данного соединения открывает перспективы его дальнейшего использования для модификации *орто*-карборана различными практически значимыми структурными элементами, что было продемонстрировано в работе синтезом изоксазол-замещенного карборана **4h**.

Разработан атом-экономичный синтетический прием получения ранее неизвестных 4-карборанилированных 3,4-дигидрофталазин-2-оксидов, основанный на прямом сочетании фталазин-2-оксида и карбораниллития под действием ангидридов и хлорангидридов карбоновых кислот.

Несомненным успехом работы Л.А. Смышляевой является синтез двух типов ранее неизвестных имидазолилзамещенных карборанов при нуклеофильном замещении водорода (S_N^H) в неароматических 2*H*-имидазол-1-оксидах при действии карбораниллития, причем в зависимости от подобранных автором условий, получены имидазолилкарбораны с сохранением N-оксидной функции в структуре имидазольного фрагмента и их дезоксигенированные аналоги. При этом автором исследовались параметры, влияющие на ход реакции и выход целевых продуктов:

природа ацилирующего агента (для соединений, не содержащих *N*-оксидную функцию), природа окислителя (для имидазолил-*N*-оксидов), природа заместителей в исходных 2*H*-имидазол-1-оксидах, температурный режим и временной фактор реакции. Обсуждаемые соединения представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ, так как имидазолы и конденсированные системы на их основе обладают широким спектром биологической активности, и проявляют иммуностропные, противоопухолевые, противовоспалительные, противовирусные, фунгицидные, анальгетические свойства.

Экспериментальная часть полностью соответствует современному уровню развития органической химии и адекватно отражает существо проделанной работы. Она включает описание используемых в работе приборов и материалов, подробное описание методик синтезов и спектральных данных полученных в работе соединений. Отдельный раздел посвящен фотофизическим исследованиям некоторых полученных автором соединений. Особо хочу отметить детальное изучение строения полученных соединений методами ЯМР ^1H , ^{11}B и ^{13}C , а также рентгеноструктурного анализа, данные которых представлены и подробно обсуждены в диссертационной работе. В работе приведены данные инфракрасных спектров, масс-спектров (EI), электронных спектров поглощения, которые однозначно подтверждают структуру соединений. Автором представлены также данные элементного анализа синтезированных соединений, подтверждающие их состав.

В заключение диссертации приводятся *Выводы*, в полной мере отражающие новизну проведенного исследования. Выводы хорошо обоснованы экспериментальным материалом и не вызывают никаких принципиальных возражений.

Диссертация логично построена, изложена хорошим научным языком, в ее тексте редко встречаются грамматические ошибки.

Предложенные на схемах 43-45, 47, 48 химизмы превращений логичны. Представленные рисунки и схемы иллюстративны и аккуратно оформлены. Вместе с тем по работе возникает ряд вопросов и замечаний.

- В тексте диссертации отсутствуют ссылки на опубликованные автором собственные работы. По требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2013 г. № 842, п.14 «При использовании в диссертации результатов научных работ, выполняемых соискателем ученой степени лично и (или) в соавторстве, соискатель ученой степени обязан отметить в диссертации это обстоятельство». В автореферате список опубликованных соискателем работ имеется.

- К сожалению, приходится констатировать, что в *Литературном обзоре* отсутствуют ссылки на отечественные работы. Например, Калинин В. Н., Астахин В. А., Казанцев А. В., Захаркин Л. И. Синтез изоксазолов и изоксазолинов карборанового ряда // ЖОХ. – 1982, Т. 52(8). – С. 1932-1935. Захаркин Л. И., Гребенников А. В. Баренилзамещенные пятичленные гетероциклы // ЖОХ . – 1969. – Т. 39. – С. 572-575. Имеющиеся немногочисленные ссылки в отечественных журналах даны в англоязычном написании.

- В диссертации встречаются неудачные выражения: громоздкий карборановый остаток (стр.53), громоздкая структура карборанов (стр. 64).

- В экспериментальной части приводится, что в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F химические сдвиги приводятся в δ -шкале относительно внутреннего стандарта SiMe_4 , тогда как логично предположить, что регистрация спектров ЯМР ^{11}B и ^{19}F протекает относительно других стандартов.

- Имеются расхождения в описаниях спектров ЯМР ^{11}B в *Экспериментальной части* с изображениями на рисунках (Рис.13, 16,19, 22, 25, 28, 31, 37, 42, 45 и т.д.), приведенными в Приложении.

- В экспериментальной части в *Общих методиках синтеза соединений 4a-g, 7 a-f и 8, 11 a-d, 12 a-d* не указывается количество ТГФ, используемое для растворения реагентов.

Высказанные замечания не затрагивают существа полученных диссертантом основных результатов и выводов, которые представляются достоверными. Диссертационная работа Смышляевой Л.А. представляет собой целостное научное исследование, которое содержит решение важной задачи для развития органической химии и вносит существенный вклад в развитие химии карборанов. Содержание диссертационной работы и автореферата соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия, в части по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», по п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Основные результаты, полученные в диссертационной работе, были опубликованы в двух статьях в зарубежных научных журналах, индексируемых в признанных международных системах цитирования. Работа также прошла обстоятельную апробацию – ее результаты неоднократно представлялись на российских и международных научных конференциях. При этом опубликовано 9 тезисов докладов. Опубликованные статьи и доклады на научных конференциях в полной мере раскрывают содержание диссертационной работы.

На основании проведенного анализа считаю, что диссертационное исследование по актуальности, степени обоснованности научных положений, выводов, новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения

ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а его автор Смышляева Лидия Альфредовна заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент
старший научный сотрудник
лаборатории Тонкого органического синтеза
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений
им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук
кандидат химических наук

Ольшевская Валентина Антоновна

28 ноября 2018г.

Адрес организации:
119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28
Телефон: 8(499)135-79-33
E-mail: olshevsk@ineos.ac.ru

Собственноручную подпись Ольшевской Валентины Антоновны
удостоверяю.

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений
им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук
кандидат химических наук



 Е.Н. Гулакова