

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при ИОХ РАН в составе чл.-корр. РАН, д.х.н. Дильмана А.Д. (председатель), чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Злотин С.Г., д.х.н., проф. Ракитин О.А. рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации Вараксина Михаила Викторовича «*Стратегия прямой C(sp²)–H функционализации в конструировании перспективных азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы*», (научный консультант – академик РАН, д.х.н., проф. Чупахин О.Н.), представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, установила:

Диссертационная работа Вараксина М.В. «Стратегия прямой C(sp²)–H функционализации в конструировании перспективных азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. Стратегия C–H функционализации привлекает повышенное внимание со стороны химиков-синтетиков, представляющих ведущие российские и зарубежные научные школы. Начиная с 2007 года, наблюдается экспоненциальный рост научных публикаций по этой тематике, что свидетельствует о повышенном интересе со стороны научного сообщества к объединенным данной стратегией синтетическим подходам.

Разработка новых высокоэффективных методов и подходов на основе методологии прямой C–H функционализации для направленного конструирования целевых молекул представляет собой актуальную задачу междисциплинарного характера. Ключевыми критериями эффективности разрабатываемых стратегий при этом является универсальность, экологичность и экономичность предлагаемых решений для построения целевых азагетероциклических молекул через прямые сочетания заранее сконструированных структурных блоков, несущих специфическую

функциональную нагрузку, на более поздних стадиях ретросинтетических схем.

Диссертационная работа Вараксина М.В. представляет собой систематическое исследование возможностей стратегии прямой C(sp²)–H функционализации как эффективного синтетического инструмента направленного конструирования азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы для получения перспективных органических и гибридных материалов на их основе.

Новизна работы и теоретическая значимость. Диссертантом проведено комплексное систематическое исследование реакционной способности азагетероциклических систем ароматической (замещенные и незамещенные моно-, ди- и триазины с различным расположением гетероатомов и азин-N-оксиды) и неароматической (пяти- и шестичленные циклические альдонитроны) природы, содержащих свободную для нуклеофильной и радикальной функционализации C(sp²)–H связь.

Разработаны и реализованы оригинальные синтетические подходы, характеризующиеся высокой степенью атомной и стадийной экономичности, которые позволяют эффективно осуществить трансформацию связи C(sp²)–H исходного азагетероциклического субстрата в связь C(sp²)–R (где R – структурные блоки, несущие специфическую функциональную нагрузку) продукта реакции. В частности, впервые были получены следующие ключевые научные результаты:

- Предложены удобные синтетические методы, включая подходы S_N^H функционализации азагетероциклических субстратов ароматической (азины и азин-N-оксиды) и неароматической (циклические динитроны) природы под действием литийпроизводного 1H-имидаэол-3-оксид-1-оксила и другие структурные трансформации, для конструирования ценных органических магнетиков и гетероспиновых металлокомплексов на их основе.

- Разработана оригинальная схема прямой C–H функционализации азагетероциклических субстратов через S_N^H реакции азинов / азин-N-оксидов с мезо-литиированными тетраметоксикаликсаренами для получения ранее неизвестных азинил-модифицированных макроциклических молекулярных систем.

- Разработана синтетическая стратегия BF_3 -катализируемого окислительного нуклеофильного замещения водорода ($\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}\text{AO}$) в 1,3,7-триазапирене под действием 2-тиениллития, которая была впервые применена для получения целевых полициклических азаароматических соединений.

- Проведены C–H/C–Li сочетания ароматических азагетероциклических субстратов с пентафторфениллитием в комбинации с реакциями аза-Дильса-Альдера и другими трансформациями для получения ранее недоступных полифторарилизованных соединений – производных 1,2,4-триазина, 2,2'-бипиридина и пиридо[1,2-*a*]индола.

- Методология $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ была применена для проведения не катализируемых переходными металлами C–H/C–Li сочетаний неароматических 2*H*-имидазол-1-оксидов с пентафторфениллитием. Получен ряд перспективных фтор-обогащенных флуорофоров с ценными фотофизическими свойствами. На основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов был предложен механизм разгорания протон-зависимой флуоресценции.

- Проведена $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ -функционализация азинов и азин-N-оксидов под действием литийорганических реагентов (карбораниллития и фениллития). Синтезированы новые бор-обогащенные продукты моно- и двойной C–H-функционализации 1,3,7-триазапиреновых субстратов, обладающие перспективными флуоресцентными свойствами, получены ценные сведения о механизме и региоселективности окислительных $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ превращений на основе данных квантово-химических расчетов.

- Методология прямой $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ функционализации впервые была применена для синтеза карборанил-замещенных азагетероциклических систем, содержащих 2*H*-имидазольный фрагмент. Реализованы $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ реакции циклических альдонитронов под действием карбораниллития, получены недоступные ранее бор-обогащенные азагетероциклические соединения.

- Реализован метод двойной функционализации 1-метил-пиразин-2(*1H*)-онов, включающий взаимодействие азагетероциклического субстрата с магнийорганическими реагентами и последующие превращения с электрофилами, показавший высокую эффективность в синтезе 3,6-дизамещенных 1-метилпиразин-2(*1H*)-онов.

- Разработан эффективный метод C–H функционализации пятичленных циклических альдонитронов для получения модифицированных индольными и пиррольными фрагментами производных 2H-имидазола при использовании реакций элиминационного нуклеофильного замещения водорода ($S_N^H AE$).

- Впервые проведены прямые не катализируемые переходными металлами C–H/C–H сочетания 2H-имидазол-1-оксидов с фенолами разнообразного строения с получением бифункциональных систем с выраженной антиоксидантной/антирадикальной активностью.

- Разработан оригинальный атом-экономичный синтетический метод кросс-дегидрогенативных C–H/C–H и C–H/C–N сочетаний неароматических гетероциклических N-оксидов с π-избыточными азагетероциклами для синтеза ранее неизвестных бигетероциклических N-оксид-содержащих органических молекул. Был подтвержден радикальный характер C–N сочетаний на основе данных ЭПР-спектроскопии, включая эксперименты с радикальными ловушками, а также квантово-химических расчетов.

Разработанные методы и подходы отличает высокая степень оригинальности и новизны, они носят общий характер и могут быть применены к широкому ряду азагетероциклических субстратов разнообразной архитектуры.

Практическая значимость. Разработан комплекс удобных и эффективных для практической реализации синтетических решений для направленного конструирования азагетероциклических соединений разнообразной архитектуры, базирующихся на применении стратегии функционализации связи $C(sp^2)-H$ в ароматических и неароматических субстратах. Получен широкий ряд ценных с практической точки зрения би- и полифункциональных соединений разнообразных классов (нитроксильные радикалы, каликсарены, полифторарены, карбораны, полифенолы и др.), в составе которых структурные блоки, отвечающие за специфическую функциональную нагрузку, введены путем конструирования новых C–C и C–N связей на более поздних стадиях ретросинтетических схем:

- Перспективные молекулярные магнетики органической и гибридной природы, представляющие собой парамагнитные азагетероциклические лиганды, характеризующиеся относительной кинетической стабильностью,

растворимостью в органических растворителях, биосовместимостью и другими важными характеристиками. Данные молекулярные ансамбли способны обеспечивать процесс сборки гетероспиновых металлокомплексов – координационных кластерных структур большей размерности, выполняя при этом функцию эффективных каналов для передачи обменных взаимодействий ферро- и антиферромагнитного характера между неспаренными электронами парамагнитных центров.

- Бифункциональные флуорофорные системы на основе мезогетероарилированных каликс[4]аренов, показавшие эффективность как флуоресцентные ионофорные хемосенсоры, а также экстрагенты на катионы металлов (Al^{3+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} и Cd^{2+}).

- Моно- и дизамещенные 1,3,7-триазапирены, содержащие тиенильный функциональный блок, представляющие собой эффективные флуориметрические хемосенсоры для обнаружения аналитов из группы нитроароматических соединений.

- Би- и тридентатные лигандные системы, производные азинов, функционализированные фрагментом имидазола, а также полиядерные координационные соединения с переходными металлами – перспективные матрицы для разработки на их основе светоизлучающих и электрокатализических материалов.

- Полифторарилированные производные 1,2,4-триазина, 2,2'-бипиридина, их аннелированные аналоги с высоким значением квантового выхода флуоресценции, а также полифторированные 1,2,3-триазолилзамещенные пиридо[1,2-*a*]индольные соединения, обладающие положительным сольватохромизмом, представляющие собой перспективные материалы для молекулярной электроники и медицинской химии.

- Флуорофоры, характеризующиеся флуоресценцией в органических растворителях с высоким квантовым выходом и низкой цитотоксичностью в *in vitro* экспериментах и представляющие собой флуоресцентные зонды для определения pH в биологических средах.

- Карборанил-замещенные азагетероциклические соединения разнообразной архитектуры – молекулярные системы, характеризующиеся эффектами внутримолекулярного переноса заряда (ICT) и усиления эмиссии,

вызванной агрегацией (AIEE), а также водорастворимые кандидаты в агенты для борнейtronзахватной терапии (БНЗТ) онкологических заболеваний.

- Новые производные 1-метилпиразин-2(1H)она и 2H-имидазола, функционализированные биогенными фрагментами полифенолов, индолов и пирролов, разнообразного строения – перспективные кандидаты в химиотерапевтические препараты, в том числе в ингибиторы деструктивных (био)химических процессов, обусловленных явлением окислительного стресса.

- 5-Гетероарилированные N-оксид-содержащие бигетероциклические соединения, в которых функциональные блоки соединены C–C и C–N связями, – перспективные структурные и функциональные элементы в дизайне малотоксичных лекарственных кандидатов.

Степень достоверности. Свойства синтезированных соединений были исследованы при использовании высокотехнологичного оборудования Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий УрФУ и ЦКП «Спектроскопия и анализ органических соединений» Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. Достоверность результатов подтверждена многочисленными публикациями в ведущих рецензируемых научных журналах, большинство которых относится к первому (Q1) и второму (Q2) квартилям.

Личный вклад соискателя. Автор непосредственно участвовал в планировании и организации научного исследования, проведении экспериментов, обработке, обсуждении, интерпретации и обобщении результатов диссертационной работы. Выводы работы, отраженные в научных публикациях, базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор руководил научно-исследовательской работой студентов, магистрантов и аспирантов УрФУ. В ходе выполнения научных исследований под руководством автора настоящей диссертационной работы был защищен ряд дипломных проектов, магистерских диссертаций, а также две диссертации на соискание ученой

степени кандидата химических наук. Соискатель также осуществлял апробацию работ на профильных российских и международных научных конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

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

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени доктора химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 122 публикации, в том числе 70 по теме диссертации. Из них **44 статей в журналах, рекомендованных ВАК** и включённых в международные базы Web of Science и Scopus, (в том числе 37 по теме диссертации), 78 тезисов на всероссийских и международных конференциях (в том числе 31 по теме диссертации), 2 патента на изобретение по теме диссертации.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа Вараксина Михаила Викторовича «Стратегия прямой $C(sp^2)$ -Н функционализации в конструировании перспективных азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы» 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 Вараксина М.В. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; Багрянская Елена Григорьевна, доктор физико-математических наук, профессор, директор Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, заведующий лабораторией магнитной радиоспектроскопии ИОХ СО РАН; Трифонов Александр Анатольевич, доктор химических наук, член-корр. РАН, директор Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)") выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите докторской диссертации Вараксина М.В. «Стратегия прямой C(sp²)–H функционализации в конструировании перспективных азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы» принято 27 сентября 2022 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

чл.-корр. РАН, д.х.н., Дильман А.Д.

(председатель)

Дильман

чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Злотин С.Г.

Злотин

д.х.н., проф. Ракитин О.А.

Ракитин

Подписи чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Дильмана А.Д., чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Злотина С.Г., д.х.н., проф. Ракитина О.А. заверяю.

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

27 сентября 2022 г.



Коршевец

И. К. Коршевец