

Директору Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институту
органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук, председателю
Диссертационного совета 24.1.092.01
академику РАН
Егорову Михаилу Петровичу

Я, Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии, заведующий лабораторией биологически активных органических соединений (БАОС) Химического факультета ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Вараксина Михаила Викторовича «Стратегия прямой $C(sp^2)$ -H функционализации в конструировании перспективных азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия в Диссертационный совет 24.1.092.01 при ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Доктор хим. наук, проф.,
профессор кафедры органической химии,
зав. лаборатории биологически активных
органических соединений Химического
факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

 Е.К. Белоглазкина
27.09.2022



Сведения об официальном оппоненте
по диссертационной работе Вараксина Михаила Викторовича
«Стратегия прямой C(sp²)-H функционализации в конструировании перспективных
азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы»,
представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности
1.4.3. – Органическая химия в Диссертационный совет 24.1.092.01 при ФГБУН Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Фамилия, имя, отчество оппонента	Белоглазкина Елена Кимовна
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	02.00.03 – Органическая химия
Ученая степень и отрасль науки	Доктор химических наук
Год защиты диссертации	2005
Ученое звание	Профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Занимаемая должность	Профессор кафедры органической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова
Почтовый индекс, адрес	119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Телефон	+7 (495) 939-16-71
Адрес электронной почты	<u>bel@org.chem.msu.ru</u>
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<p>1. Beloglazkina, E.K. Synthesis, characterization, and cytotoxicity of binuclear copper(II) complexes with tetradentate nitrogen-containing ligands bis-5-(2-pyridylmethylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-ones / E.K. Beloglazkina, O.O. Krasnovskaya, D.A. Guk, V.A. Tafeenko, A.A. Moiseeva, N.V. Zyk, A.G. Majouga // Polyhedron. – 2018. – Vol. 148. – P. 129-137</p> <p>2. Shybanov, D. E. Different addition modes of cyclopentadiene and furan at methylidene(thio)hydantoins / D. E. Shybanov, M. E. Kukushkin, V. A. Tafeenko, N. V. Zyk, Yu. K. Grishin, V. A. Roznyatovsky, E. K. Beloglazkina. // Mendeleev Communications. - 2021. – Vol. 31. - № 2. - P. 246-247.</p> <p>2. Novotortsev, V. K. Dispirooxindoles Based on 2-Selenoxo-Imidazolidin-4-Ones: Synthesis, Cytotoxicity and ROS Generation Ability / V. K. Novotortsev, M. E. Kukushkin, V. A. Tafeenko, D. A. Skvortsov, B. N. Tarasevich, A. S. Erofeev, A. G. Majouga, N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina, M. E. Kukushkin // International journal of molecular sciences - 2021. – Vol. 22. - № 5. - P. 2613.</p> <p>3. Guk, D. A. Convenient Synthesis of 2-</p>

	<p>Thioimidazolone/Menadione Conjugates via a Two-Step Sequence Starting with Direct Amination of Menadione / D. A. Guk, O. O. Krasnovskaya, N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina // SynOpen. – 2020. – Vol. 4. - №2. - P. 38-43.</p> <p>4. Novotortsev, V. K. New spiro-linked indolinone pyrrolidine selenoxoimidazolones / V. K. Novotortsev, M. E. Kukushkin, V. A. Tafeenko, N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina // Mendeleev Communications. – 2020. – Vol. 30. - №3 - P. 320-321.</p> <p>5. Barskaya, E. S. Binuclear copper(II) complex with 2-imidazolylbenzothiazole and bridged chloride ligands / E. S. Barskaya, A. V. Rzheutskiy, A. A. Moiseeva, V. A. Tafeenko, N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina, E. K. // Mendeleev Communications. – 2019. – Vol. 29. - №4. – P. 444-446.</p> <p>6. Barskaya, E. S. New ditopic organic ligands with 2-pyridylbenzothiazole and 5-pyridylmethylidene-2-(methylthio)imidazolone fragments / E. S. Barskaya, N. M. Madatli, M.S. Abramovich, N. V. Zyk, A. G. Majouga, A. V. Berezina, E. K. Beloglazkina // Russian Chemical Bulletin. – 2019. – Vol. 68. - №12. - P. 2370-2373.</p> <p>7. Krasnovskaya, O. O. Novel 2-aminoimidazole-4-one complexes of copper(II) and cobalt(II): Synthesis, structural characterization and cytotoxicity / O. O. Krasnovskaya, Yu. V. Fedorov, V. M. Gerasimov, D. A. Skvortsov, A. A. Moiseeva, A. V. Mironov, E. K. Beloglazkina, N.V. Zyk, A.G. Majouga // Arabian Journal of Chemistry. – 2019. – Vol. 12. - №6. - P. 835-846.</p>
--	---

Официальный оппонент
доктор химических наук,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова

Б.К. Белоглазкина

27.09.2022



ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Вараксина Михаила Викторовича на тему «СТРАТЕГИЯ ПРЯМОЙ С(sp^2)-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ В КОНСТРУИРОВАНИИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ АРОМАТИЧЕСКОЙ И НЕАРОМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ», представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Прямая С–Н функционализация органических соединений представляет собой удобную, атом-экономичную и современную стратегию направленной модификации органических производных различной природы. Возможность нуклеофильного замещения атома водорода при sp^2 -гибридном углеродном атоме позволяет избежать дополнительной стадии предварительного введения атома галогена (или другого подобного заместителя) как хорошей уходящей группы и во многих случаях позволяет провести целевую трансформацию за минимальное число синтетических стадий, с сокращённым временем синтетической процедуры и экологично (в тех случаях, когда реакции замещения водорода не требуют использования металлокомплексных катализаторов). Применение реакций прямой функционализации к гетероциклическим субстратам открывает доступ к широкому кругу соединений с потенциальной биологической активностью. В этом плане создание общей методологии проведения подобных реакций, с возможностью аппроксимировать найденные методы на другие субстраты сходной химической природы, безусловно, является **высоко актуальным**. Именно в этой области выполнено диссертационное исследование М.В. Вараксина, посвященное систематическому исследованию прямой С(sp^2)-Н функционализации для синтеза азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы, которое к настоящему времени остается недостаточно исследованным. Изучение новых путей таких трансформаций вносит существенный вклад в развитие представлений о фундаментальных закономерностях протекания органических реакций.

Диссертационная работа Вараксина М.В. изложена на 369 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов,

экспериментальной части, выводов, и списка цитируемой литературы, насчитывающего 236 наименований.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована ее общая цель - разработка эффективных подходов и систематическое изучение возможностей методологии прямой функционализации C(sp²)-H связи и сопутствующих структурных трансформаций для направленного конструирования би- и полифункциональных азагетероциклических систем ароматической и неароматической природы, содержащих ценные функциональные блоки. Также во введении поставлены конкретные задачи исследования, которые были последовательно решены в ходе выполнения работы.

Обзор литературных данных (глава 1) посвящен методологии прямой функционализации связи C(sp²)-H в азометиновых системах. Материал сгруппирован по типам модифицируемых азотсодержащих систем и содержит введение, в котором обосновывается выбор производных на основе циклических и ациклических иминов в качестве субстратов для исследования, имеющих важное практическое значение, а также разделы, посвященные функционализации ациклических альдиминов и родственных соединений, циклических альдиминов и родственных соединений, а также синтетическому значению и перспективам развития методологии прямой C(sp²)-H функционализации в азометиновых соединениях. Обзор написан ёмко и лаконично; он дает четкое представление о современном состоянии исследований по тематике работы. В конце обзора литературы сделан обоснованный вывод о том, что функционализация азометиновых субстратов может быть универсальной и высокоэффективной методологией направленного конструирования целевых органических молекул и разработки перспективных функциональных материалов назначения на их основе. Тематика работы докторанта к моменту начала исследований была недостаточно изучена и требовала дальнейшего развития.

Основная часть работы (глава 2) представляет результаты синтетических исследований, изучения структурных, физико-химических и других свойств полученных соединений, а также сведения о практической ценности разработанных подходов и возможностях практического использования полученных соединений. Глава 2 состоит из двух основных разделов.

Представляемый материал сгруппирован в соответствии с тем, требовали ли осуществляемые реакции использования металлокомплексного катализа.

Первый раздел обсуждения результатов (2.1. Не катализируемые переходными металлами реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в азагетероциклических системах) описывает реакции C–H/C–M (M=Li, MgX) сочетания, проходящие по схеме нуклеофильного замещения водорода. Подробно с применением комплекса физико-химических методов исследованы реакции сочетания азинов и азин-N-оксидов с литийпроизводным 1*H*-имидаол-3-оксид-1-оксила. Далее описано сочетание азинов и азин-N-оксидов с литийпроизводными тетраметоксикаликсаренов, имеющих большое значение в супрамолекулярной химии и возможности практического использования. В отдельном подразделе рассматриваются не катализируемые переходными металлами реакции C–H/C–Li сочетания 1,3,7-триазапирена с литийтиофеном. Затем автор переходит к рассмотрению не катализируемого переходными металлами C–H/C–Li сочетания азинов и азин-N-оксидов с литийпроизводным 2*H*-имидаол-1-оксида. Далее описываются реакции C–H/C–Li сочетания субстратов с пентафторфениллитием, продукты которых представляют собой вещества с высоким потенциалом практического применения, а также с карбораниллитием. Наконец, в завершающем раздел 2.1 части обсуждения результатов рассмотрены реакции C–H/C–MgX сочетания 1-метил-6-хлоропиразин-2(1*H*)-она с магнийорганическими соединениями.

Второй подраздел раздела 2.1 представляет исследования автора по реакциям C–H/C–H сочетания неароматических азагетероциклических субстратов с электроноизбыточными ароматическими соединениями. Целью данной части работы являлось изучение возможности не катализируемых переходными металлами C–H/C–H сочетаний неароматических субстратов с нуклеофильными реагентами, проходящих по схеме нуклеофильного замещения водорода, в применении к синтезу производных индола и пиррола, а также фенольных производных.

Раздел 2.2 посвящен катализируемым переходными металлами реакциям кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических систем. Реакции такого типа позволили в рамках диссертационной работы получить ряд ранее неизвестных функционально

замещенных азагетероциклических систем неароматической природы путем построения новых C–C и C–N связей. Представлены C–H/C–H сочетания 2*H*-имидаол-1-оксидов с пятичленными гетероароматическими соединениями, катализируемые переходными металлами реакции кросс-дегидрогенативных C–H/N–H сочетаний 2*H*-имидаол-1-оксидов с пятичленными гетероароматическими соединениями, а также радикал-индуцируемые реакции C–H/C–N кросс-дегидрогенативных сочетаний с участием неароматических азагетероциклических систем на основе 2*H*-имидаол-1-оксида.

Диссертация М.В. Вараксина является комплексным исследованием, содержащим ценные обобщения по стратегии синтетической функционализации азотсодержащих гетероциклов. Разработанные методологические подходы, несомненно, могут найти применение при разработке новых материалов и биомедицинских препаратов, а также при разработке препаративных схем получения различных азотсодержащих гетероциклов. Работа отличается высокой степенью новизны и оригинальности, а также точностью формулировок и обоснованным объяснением основных наблюдавшихся химических и физико-химических закономерностей протекания исследованных реакций. Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационной работы подтверждается как представленными в работе экспериментальными данными, так и высоким уровнем публикаций по работе, и не вызывают сомнений.

К основным достижениям диссертации можно отнести следующее:

- комплексное систематическое исследование реакционной способности ароматических и неароматических азагетероциклических систем (моно-, ди- и триазины с различным расположением гетероатомов, азин-N-оксиды, пяти- и шестичленные циклические альдонитроны), содержащих свободную для нуклеофильной и радикальной функционализации C(sp²)–H связь;
- разработку оригинальной схемы прямой C–H функционализации азагетероциклических субстратов через S_N^H реакции азинов/азин-N-оксидов с мезолитизованными тетраметоксикаликсаренами для получения ранее неизвестных азинилмодифицированных макроциклических молекулярных систем;

- синтетическую стратегию BF_3 -катализируемого окислительного нуклеофильного замещения водорода в 1,3,7-триазапирене под действием 2-тиениллития, которая была впервые применена для получения целевых поликлинических азаароматических соединений;

- методологию прямой $\text{C}(sp^2)\text{-H}$ функционализации, которая впервые была применена для синтеза карборанил-замещенных азагетероциклических систем, содержащих 2Н-имидазольный фрагмент. Реакции циклических альдонитронов под действием карбораниллития с получением недоступных ранее боробогащенных азагетероциклических соединений;

- оригинальный атом-экономичный синтетический метод кроссдегидрогенативных 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.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробные методики синтеза всех вновь полученных соединений, многие полученные соединения охарактеризованы данными рентгеноструктурного анализа. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических и расчетных методов. Структура и состав всех вновь полученных соединений может считаться надежно доказанной.

Диссертация М.В. Вараксина выполнена на высоком экспериментальном и научном уровне. Результаты диссертационной работы опубликованы в 37 статьях, в рецензируемых научных журналах, внесенных в Перечень журналов и изданий, рекомендованных ВАК России для опубликования результатов диссертаций. Различные части работы неоднократно докладывались на научных конференциях. Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Работа практически лишена методических, экспериментальных и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе имеются некоторые частные замечания и вопросы:

1. Для многих полученных соединений (например, продуктов 8) подробно исследованы магнетохимические свойства. Предпринимались ли попытки дальнейшего практического использования этих соединений, с учетом обнаруженной возможности передачи обменных взаимодействий ферро- и антиферромагнитного характера между неспаренными электронами парамагнитных центров?

2. При изображении данных РСА для полученных лигандов и металлокомплексных соединений (например, на с. 83, 86, 111 и др.) желательно было бы помимо изображения исследованных молекул в виде шаро-стержневых структур привести также структурные формулы – так было бы легче оценить наличие связей между атомами в координационном соединении и координационный полиэдр металла.

3. Целесообразно было бы привести в работе данные о том, каким образом проводили выращивание кристаллов для РСА, среди которых есть очень непростые структуры.

4. В масс-спектрах для некоторых из полученных соединений регистрируются пики молекулярных ионов $[M]^+$, тогда как для других соединений сходной структуры – $[M+H]^+$. С чем это связано?

5. На с. 111 диссертации указывается, что полученные лиганды 44 перспективны для комплексообразования с металлами. Хотелось бы видеть в работе пояснение, какие именно свойства этих лигандов определяют важность синтеза их координационных соединений.

6. С. 120: «Стоит отметить, что органические соединения, флуоресцирующие зеленым светом в органических растворителях, могут быть интересны как перспективные биозонды для клеточной визуализации». Обычно визуализацию в биологических системах проводят в водных или водосодержащих средах. Учитывая это, насколько важно наличие зеленої флуоресценции именно в органических растворителях?

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общую высокую оценку диссертационной работы М.В. Вараксина. Результаты, полученные диссидентом, имеют существенное значение. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой автором на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность

которых можно квалифицировать как научное достижение в области химии азотсодержащих гетероциклических соединений, включая их синтез и селективные химические трансформации, а также органической химии в целом.

Таким образом, диссертационная работа Вараксина Михаила Викторовича на тему «СТРАТЕГИЯ ПРЯМОЙ C(sp²)-H ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ В КОНСТРУИРОВАНИИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ АРОМАТИЧЕСКОЙ И НЕАРОМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ», представленная на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия, удовлетворяет всем требованиям (в том числе п. 9), предъявляемым к докторским диссертациям «Положением о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; от 11.09.2021 г. № 1539), а её автор – Вараксин Михаил Викторович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Елена Кимовна Белоглазкина

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
академик РАН



С.Н. Калмыков

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: bel@org.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет

28. 11.

2022 г.