Председателю диссертационного совета
Д 002.222.01
при Федеральном государственном
бюджетном учреждении науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)
д.х.н. академику РАН
Егорову М.П.

Я, Кузнецов Николай Юрьевич, к.х.н., старший научный сотрудник ИНЭОС РАН, согласен выступить официальным оппонентом диссертационной работы Голованова Ивана Сергеевича ***«Ат-комплексы бора с циклотримерами оксимов – новый тип гетероадамантанов»***, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ФГБУН ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

к.х.н., с.н.с. лаборатории стереохимии
металлоорганических соединений Н.Ю. Кузнецов

Подпись Н.Ю. Кузнецова заверяю:
ученый секретарь ИНЭОС РАН к.х.н. Е.Н. Гулакова

Сведения об официальном оппоненте

1. ФИО оппонента: Кузнецов Николай Юрьевич

2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация: к.х.н., 02.00.03 – Органическая химия (Химические науки)

3. список публикаций оппонента:

1. N. Yu. Kuznetsov, V. I. Malishev, M. G. Medvedev Yu. N. Bubnov. DFT and experimental study of triallylborane-mediated isomerization of α-allylated azaheterocycles // *Mendeleev Communications*. – 2019. – V. 29. – P. 190-193.

2. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, T. V. Strelkova, Yu. N. Bubnov. Adducts of Triallylborane with Ammonia and Aliphatic Amines as Stoichiometric Allylating Agents for Aminoallylation Reaction of Carbonyl Compounds // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – P. 3549-3552.

3. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, T. V. Strelkova, Yu. N. Bubnov. Dimethylamine adducts of allylic triorganoboranes as effective reagents for Petasis-type homoallylation of primary amines with formaldehyde // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – V. 16. – P. 7115-7119.

4. Yu. N. Bubnov, Yu. Y. Spiridonov, N. Yu. Kuznetsov. New growth regulators of corn based on N-mono- and N,N-bis-3-butenyldichloroacetamides // *Russian Chemical Bulletin*. – 2018. – V. 67. – P. 345-358.

5. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, I. A. Godovikov, M. G. Medvedev, K. A. Lyssenko, E. I. Burtseva, E. S. Kirillova, Yu. N. Bubnov. Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – V. 15. – P. 3152-3157.

6. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, I. A. Godovikov, V. N. Khrustalev, Yu. N. Bubnov. New enolate-carbodiimide rearrangement in the concise synthesis of 6-amino-2,3-dihydro-4-pyridinones from homoallylamines // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – V. 14. – P. 4283-4298.

7. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, T. V. Strelkova, Yu. N. Bubnov, K. A. Lyssenko. Synthesis of 6-amino-2,3-dihydropyridine-4-thiones via novel efficient thioenolate-carbodiimide rearrangement // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – V. 57. – P. 4525-4528.

8. N. Yu. Kuznetsov, Yu. N. Bubnov. Ruthenium-catalyzed intramolecular metathesis of dienes and its application in the synthesis of bridged and spiro azabicycles // *Russian Chemical Reviews*. – 2015. – V. 84. – P. 758-785.

9. N. Yu. Kuznetsov, V. N. Khrustalev, T. V. Strelkova, Yu. N. Bubnov. Diastereoselective In and Zn-mediated allylation of pyrazol-4-yl derived (R)-tert-butanesulfinyl imines: synthesis of enantiomerically pure 6-(pyrazol-4-yl)-piperidin-2,4-diones // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2014. – V. 25. – P. 667-676.

10. N. Yu. Kuznetsov, S. E. Lyubimov, I. A. Godovikov, Yu. N. Bubnov. New strategy for the synthesis of ladybird beetle azaphenalene alkaloids using a combination of allylboration and intramolecular metathesis. Total synthesis of (±)-Hippocasine and (±)-epi-Hippodamine // *Russian Chemical Bulletin.* – 2014. – V. 63. – P. 529-537.

11. N. Yu. Kuznetsov, V. N. Khrustalev, T. V. Strelkova, Yu. N. Bubnov. Synthesis of 11-methyl-13-azabicyclo[7.3.1]trideca-3,10-diene, a macrobicycle with the 9b-azaphenalene carbon framework, based on the combination of allylboration and intramolecular metathesis // *Russian Chemical Bulletin.* – 2014. – V. 63. – P. 2502-2508.

4. полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

5. занимаемая должность: старший научный сотрудник лаборатории стереохимии металлоорганических соединений ИНЭОС РАН

к.х.н., с.н.с. Н.Ю. Кузнецов

Подпись Кузнецова Н.Ю. заверяю:

ученый секретарь ИНЭОС РАН к.х.н. Гулакова Е.Н.

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Голованова Ивана Сергеевича «Ат-комплексы бора с циклотримерами окимов – новый тип гетероадамантанов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Голованова Ивана Сергеевича посвящена синтезу, исследованию свойств и применению нового класса боратных комплексов на основе 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантанов, а также их производных диамантановой структуры. Данная работа стала логическим продолжением плодотворных исследований, начатых научным руководителем диссертанта Сухоруковым Алексеем Юрьевичем в области синтеза каркасных соединений – тетраазаадамантанов. Заслугой Ивана Сергеевича стало введение в синтез нового гетероатома - атом бора, что и определило дальнейшее направление исследований.

Актуальность темы исследования

Электронное строение атома бора определяет большинство свойств органоборанов, связанных с Льюисовой кислотностью. Наиболее сильными кислотами Льюиса являются триорганобораны, которые охотно реагируют с аминами, C-, O-, F- и другими анионами, образуя устойчивые бораты или ат-комплексы. По мере замещения органических радикалов на атомы кислорода Льюисова кислотность бора уменьшается и боронаты или бороновые кислоты уже являются слабыми кислотами Льюиса и образуемые ими ат-комплексы несколько менее прочные. Однако благодаря меньшему стерическому окружению и большей стабильности боронатов они получили пристальное внимание в последнее время. В целом, как указано в диссертации, ат-комплексы находят широкое применение в органическом синтезе. Наиболее известные – это ди- и трифторборатные соли, которые фактически стали самостоятельной областью борной химии. Эти соединения реагируют как с разрывом связи C-B, участвуя в металл-катализируемых реакциях кросс-сочетания или присоединения кратным CC-, CO- и CN-связям, так и способствуют активации соседних C-H или C-X связей. Среди недавних примеров можно вспомнить разработанные нами аминные комплексы аллильных триорганоборанов, обладающие уникальной стабильностью и реакционной способностью в реакциях аминоаллилирования. Различные борные ат-комплексы используются в качестве органокатализаторов, сшивающих агентов и самоорганизуемых систем, флюоресцентных соединений и материалов. Известны также природные макролидные антибиотики - тартролоны, боромицин, аплазмомицин, содержащие боратный фрагмент. Производные гетероадамантанов (аза- и бораадамантаны) находят широкое применение в синтезе, катализе, медицине и как высокоэнергетические материалы. Поэтому актуальность темы рассматриваемой диссертации не вызывает сомнений.

Научная новизна и практическая ценность исследования

В работе предложена и реализована стратегия синтеза неизвестных ранее гетерокаркасных ат-комплексов бора - 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантанов, а также большого ряда их производных, содержащих конденсированный 1,4,6,10-тетраазадамантановый фрагмент, формирующий диамантановый каркас. Разработанный

синтез бораазадамантановых молекул чрезвычайно прост, эффективен и практичен. Он заключается в трех- или двух-компонентных «one pot» процессах конденсации оксимов простейших альдегидов (формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида), трис-окимов на основе α-аминоальдегидов или кетонов с арил-, гетарил-, винил-, алкилбороновыми кислотами, а также борной кислотой, проводимой в метанольной среде в присутствии основания.

Изучены условия протекания мультикомпонентных конденсаций, влияние заместителей в фрагментах оксимов и бороновых кислот. Проведен анализ предполагаемых путей сборки каркасных молекул с учетом внутри- и межмолекулрного варианта циклотримеризации оксимов с использованием квантово-химических методов. Исследована гидролитическая стабильность моно- и диамантановых молекул в зависимости от pH среды, реализована возможность динамического обмена боронатных остатков. Продемонстрирована возможность применения боратных гетероадамантанов в качестве “click”-линкеров для ковалентного связывания практически важных систем, например, биологически активных молекул (стероиды, пептиды) с флуоресцентной меткой (пирен). И как дальнейшее развитие этой практически важной темы, разработана стратегия трех-компонентной сборки мультикаркасных триадных молекул, включая конденсацию с бороновых кислотами функционализированными фрагментами стероида, тетрапептида, пирена, цинхонина и ферроцена. Реализована идея управляемого генерирования 4-х и 8-ми компонентных динамических комбинаторных библиотек путем обменных реакций различных бороновых кислот в присутствии уксусной кислоты.

Отдельное внимание было уделено проблеме создания новых функционализированных полимеров, которые формировались через диамантановые “click”-линкеры при перемешивании полимерной матрицы (полистиролбороновая кислота или полистиролбензилхлорид (смола Мерифилда)) и соответствующего контр-реагента (тетраазаадмантантриола или бороновой кислоты). Методом ИК-спектроскопии автором были получены доказательства присутствия диамантановых фрагментов в структуре функционализированного полимера. Реализовано применение полимерного материала с тетраазаадмантановым триольным фрагментом в качестве связывающего агента для эффективного извлечения и регенерирования бороновых кислот из реакционных смесей после проведения сочетания Сузуки-Мияура – наиболее используемого метода синтеза биарильных и виниларильных систем. Установлены пределы реакционной способности боратных азаадамантанов в реакциях сочетания и разработан способ их использования в качестве защитных стабилизирующих групп при проведении сочетания по другому реакционному центру. Автором получены предварительные данные по синтезу новых типов пространственных боронат-связанных полимеров, посредством разработанной в диссертации боронат-триольной конденсации.

Оценка содержания и структуры диссертации

Представленная Голововым И.С. **диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ**. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к научно-квалификационным работам. Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертации. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и

методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул и 7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство».

Структура диссертации является классической. Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, насчитывающего 206 наименований. Материал включает 9 таблиц, 125 схем и 28 рисунков.

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, а также краткое обоснование литературного обзора.

Конкретной целью диссертации была разработка методов синтеза и изучение возможностей практического применения новых гетерокаркасных ат-комплексов бора, а именно: 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантанов, а также их производных диамантановой структуры. Для достижения поставленной цели автором решался **ряд задач**: 1. Изучение реакции конденсации оксимов и их тримеров с бороновыми кислотами, включая исследование боронат-триольного равновесия; 2. Синтез новых B,O,N-гетерокаркасных ат-комплексов бора, имеющих адамантановую или диамантановую структуру, исходя из моно- трис-оксимов; 3. Синтез функциональных молекул и материалов на основе конденсации бороновых кислот с оксимами и их тримерами.

Во **второй части** (литературный обзор) систематизированы данные по борным гетероциклам, содержащим B,O,N-фрагмент, аналогичный соединениям, впервые синтезированным и изученным в диссертационной работе. Отмечены закономерности синтеза и поведения B,O,N-гетероциклов, полученных из различных органоборанов.

Третья часть (обсуждение результатов) посвящена описанию результатов диссертационного исследования. В этом разделе представлены результаты по изучению тримеризации моно- и трис-оксимов, а также их конденсации с бороновыми кислотами, включая квантово-химические расчеты предполагаемого механизма тримеризации оксимов; разработке методов получения функционализированных материалов на основе новых гетероадмантановых «click»-линкеров индивидуального и полимерного строения, а также комбинаторных динамических библиотек. Изложены данные по получению ковалентно-связанных органических каркасных материалов с диамантановыми фрагментами. Продемонстрирована возможность практического применения синтезированных систем в реакциях каталитического сочетания по Сузуки-Мияуры, для связывания избытка бороновых кислот непосредственно из реакционных смесей с их последующей регенерацией.

Четвёртая глава представляет собой экспериментальную часть, в которой приведены методики синтеза соединений, данные их анализа физико-химическими методами и другие экспериментальные данные.

Содержательная часть диссертации завершается выводами.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научных изданиях. Основное содержание работы отражено в авторских публикациях. По материалам диссертации опубликовано 3 работы в рецензируемых научных изданиях (две работы в журнале 1-го квартиля), включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ. Представленные в работе **положения и выводы обоснованы**,

подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и **не вызывают сомнений**.

По диссертационной работе имеются следующие замечания и вопросы:

1. Согласно квантово-химическим расчетам механизма тримеризации оксимов (стр. 73, Схема 12) для формальдоксима энергия переходного состояния 1-й стадии +26,1 ккал/моль, а второй - +22,8 ккал/моль, основные промежуточные продукты CII', CII, CIII' и др. не дают никакого выигрыша в энергии и являются совершенно недостижимыми для самопроизвольной реакции при обычных условиях. Для ацетальдоксима значения энергий еще выше. Таким образом, представленные результаты и механизм не соответствуют экспериментальным данным. Очевидно, что причиной ошибки расчетов явилось использование модели механизма без учета протонного катализа, учет которого при тримеризации трис-оксима (стр. 84, Схема 21) позволил получить адекватные данные, согласующиеся с экспериментом. Следовало пересмотреть модель механизма тримеризации и провести дополнительные расчеты. Также не приведены структуры переходных состояний.
2. В Таблице 1 указано, что соли Sr^{2+} (**1д**) и Et_3NH^+ (**1ж**) нестабильны и разлагаются в растворе ДМСО на 30 и 40% соответственно. В случае триэтиламмония предполагаемая причина разложения связана с протонированием адамантильного каркаса, а в случае стронция требуется дополнительное пояснение.
3. При изучении гидролиза диамантановых ат-комплексов для построения зависимости %-гидролиза от pH (Схема 25) выбран временной интервал 4 часа. Почему именно такой интервал? Полагаю, что более информативным могла бы быть информация по периоду полупревращения ат-комплексов, а еще лучше было бы построить экспериментальные зависимости %-гидролиза от времени при заданном значении pH.
4. В реакции динамического обмена боронатных остатков наблюдается некоторое предпочтение в образовании тех или иных бороновых кислот. Например, равновесие **17а**:**17б** ~ 57:43, а в случае с 1-пиренбороновой кислотой при генерировании комбинаторных библиотек (Схема 29) не удается ввести три молекулы этой кислоты. Причина этого явления не обсуждается в диссертации.

5. Для полученных боронат-связанного полимера **П-1** (стр. 107, Схема 36) нет данных по молекулярному весу. Особенно интересно было бы сравнить степень полимеризации в зависимости от типа метода синтеза. Почему не удалось получить эти ключевые данные для характеризации полимера?

Литературный обзор:

6. При рассмотрении B,O,N-гетероциклов следовало бы учесть литературу по ат-комплексам клатрохелатов, которые также имеют B,O,N-структуру (например, Inorg. Chim. Acta, 2007, 360, 1543).

Экспериментальная часть:

7. в общем методе синтеза ат-комплексов **1** указано *0.25 ммоль* основания, а должно быть *0.5 ммоль*.

8. В эксперименте к разделу 3.2, стр. 128 Написано «Синтез **1с**», должно быть «Синтез **1г**».
9. стр. 174: «остаток **тритурировали** с горячим $CHCl_3$». Просьба перевести на русский язык.

Указанные вопросы и замечания не снижают общей высокой оценки и значимости диссертационного исследования и не влияют на общее хорошее впечатление от работы. В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Голованова И.С. можно заявить, что **цель работы достигнута**, а **задачи решены** положительно. По объему представленного материала, уровню обсуждения, подходам к исследованию, диссертация отвечает всем квалификационным требованиям.

Заключение

Диссертационная работа Голованова И.С. «Ат-комплексы бора с циклотримерами оксимов – новый тип гетероадамантанов» по объему, научной новизне, практической значимости, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов полностью удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям в соответствии с «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в пп. 9-14 внесенными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), а ее автор Голованов Иван Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории стереохимии металлоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Кузнецов Николай Юрьевич

«18» ноября 2019 г.

Подпись кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории стереохимии металлоорганических соединений заверяю,
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук,
к.х.н. Е.Н. Гулакова

Адрес: 119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова 28, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.
Тел.: 8 (499) 135-64-16
e-mail: nkuznff@ineos.ac.ru