

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Кожемякина Григория Львовича

«Периферийная модификация тетрапиррольных макроциклов через образование новых связей С–С, С–В»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Кожемякина Г.Л. посвящена разработке общих методов химической модификации порфиринов и хлоринов путем формирования связей С–С и С–В в реакциях прямой С–Н функционализации. Представленная на отзыв работа изложена на 179 страницах машинописного текста, включает 6 таблиц, 45 рисунков, 116 схем и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 160 наименований.

Во **введении** автор приводит убедительные обоснования актуальности предпринятых им исследований. Автор справедливо отмечает, что соединения с тетрапиррольным макроциклом успешно применяются в ряде областей таких как катализ и фотокатализ, медицина, аналитическая химия и др. Потребности в синтезе новых тетрапиррольных соединений для этих областей обуславливает необходимость разработки новых методов химической модификации порфиринов и хлоринов. Одним из наиболее перспективных направлений структурной модификации органических молекул является применение методов прямой С–Н функционализации. В то же время, методы прямой С–Н функционализации (введение борильной группы, формирование карбена, непосредственно связанного с макроциклом, и др.) ограничено адаптированы для химической модификации порфиринового или хлоринового макроцикла и заместителей в нем. Распространение этих подходов в химии порфиринов и хлоринов открывает новые возможности для синтеза новых макроциклических соединений. Таким образом, **актуальность** предпринятого Кожемякиным Г.Л. исследования не вызывает сомнений. На основе представленных выше рассуждений, автор аргументировано формулирует цель диссертационной работы, которая заключается в разработке общих методов периферийной модификации порфириноидов (порфиринов и хлоринов) путем образования новых связей С–С и С–В при помощи реакций прямой С–Н функционализации. Исходя из поставленной цели, логично сформулированы задачи, которые необходимо решить для ее достижения.

В литературном обзоре подробно рассмотрены основные методы прямой C–H функционализации соединений различных классов (C–H борилирование алканов, аренов, синтез производных алкинилбороновой кислоты, силилирование связей арил-C–H и терминальной двойной связи и др.), а также имеющиеся сведения о применении этих реакций в препаративной химии порфиринов. Большое внимание уделяется химии карбенов – как общей информации, так и конкретике, связанной с химией порфиринов. Представленный в литературном обзоре анализ литературных данных позволяет автору заключить, что, при большом количестве примеров введения боронильной и силильной групп через C–H активацию, катализированную комплексами Ir(I), применение этого способа для функционализации тетрапиррольных соединений ограничено использованием в качестве субстратов *мезо*-фенилзамещенных порфиринов. Кроме того, несмотря на имеющуюся достаточно полную информацию по применению карбенов, в химии тетрапиррольных соединений, примеры, описанные в литературе, предполагают использование взрывоопасных и сильно токсичных диазо-соединений в реакциях с участием двойных связей периферических заместителей или двойных связей тетрапиррольного макроцикла. Однако в литературе описано лишь несколько примеров использования тетрапирролов в качестве непосредственных носителей карбеновой частицы.

Материал, представленный в литературном обзоре, в полной мере был использован автором в качестве отправной точки для собственных исследований.

В обсуждении результатов представлен синтез исходных соединений (порфиринов и хлоринов, комплексов Ni(II), *N*-тозилгидразонов) и результаты изучения реакций циклопропанирования, внутримолекулярной циклизации, функционализации связи C–H. Автором высказаны предположения относительно механизмов реакций тозилгидразонов, которые были обоснованы квантово-химическими расчетами методами DFT. Кроме того, обсуждается влияние изменений в периферических заместителях на электронные спектры поглощения полученных соединений. В целом, в обсуждении представлен большой объем работы, выполненный как лично диссертантом, так и совместно с коллегами из других организаций. В результате диссертантом разработана методика получения ранее недоступных копрохлоринов и впервые получены метиловые эфиры копрохлоринов I и II. Показано, что карбены, образующиеся при термическом разложении *N*-тозилгидразонов метиловых эфиров пирофеофорбидов *a* и *d* в присутствии карбоната калия, вступают в реакции циклопропанирования и C–H внедрения со стиролом и 1,4-диоксаном, соответственно. Установлено, что карбены, образующиеся в результате термического разложения *мезо-N*-тозилгидразонов Ni(II)-комплексов β-октаэтилпорфирина, β-октаэтилхлорина,

тетраэтилового эфира копропорфирина I и тетраметилового эфира копропорфирина II в присутствии карбоната калия, вступают исключительно в реакции C–N внедрения с метиленовыми фрагментами заместителей соседних β -положений с образованием соответствующих производных с циклопентановым или циклогексановым экзоциклом. Впервые проведены реакции Cu(I) катализируемого прямого введения боронильной группы по терминальной двойной связи Ni(II)-комплексов метилового эфира пиррофеофорбида *a*, диметилового эфира протопорфирина IX, β -октаэтилпорфирина, β -октаэтилхлорина. Перечисленные результаты существенно расширяют синтетические возможности для модификации β -алкилзамещенных порфиринов и хлоринов. Таким образом, **научная новизна** и теоретическая **значимость** работы Кожемякина Г.Л. не вызывает сомнений.

В ходе выполнения работы предложены эффективные методы синтеза новых функционально замещенных производных метиловых эфиров пиррофеофорбидов *a* и *d*, диметилового эфира протопорфирина IX, β -октаэтилпорфирина, β -октаэтилхлорина, тетраэтилового эфира копропорфирина I и тетраметилового эфира копропорфирина II, с использованием реакций восстановления, Вильсмейера-Хаака, Виттига, прямой C–N функционализации и циклопропанирования. Синтезировано 26 не описанных ранее, новых боронильных, циклопропан-, циклопентан-, циклогексан- и арилзамещенных производных указанных тетрапирролов, потенциальных прекурсоров в синтезе макрогетероциклических соединений различного назначения. Предложенные в работе методы и подходы открывают широкие возможности получения новых практически важных производных природных и синтетических порфиринов и хлоринов, реализуемые с использованием легкодоступных и недорогих реагентов и катализаторов, с уменьшением количества стадий синтеза. Таким образом, **практическая значимость** результатов, полученных Кожемякина Г.Л., не вызывает сомнений.

В **экспериментальной части** описаны использованные в работе реактивы и материалы, методы исследования (спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, квантово-механические расчеты геометрии и электронной структуры) и применяемое оборудование. Приведены методики синтеза исходных соединений и проведения их превращений, спектральные характеристики синтезированных соединений.

К представленной на отзыв работе имеется ряд **вопросов и замечаний**.

1. На стр. 85: «В результате реакции с *N*-тозилгидразоном Ni(II)-комплекса тетраэтилового эфира копропорфирина I **46**, было получено три продукта циклизации **55a**, **55б** и **55в** (схема 20). Соединения **55a** и **55б** удалось выделить (общий выход 65%), что дало возможность подтвердить их структуру

экспериментами ЯМР (рисунки 6–7). Однако соединение **55в** присутствовало в следовом количестве, не достаточном для проведения анализа». Каким образом было установлено его строение?

2. На стр. 91 автор пишет: «...и первоначально образовавшийся синглетный карбен **44б** предположительно находится в равновесии с триплетным состоянием **44в**, поскольку рассчитанный синглет-триплетный зазор оказался очень низким (3 ккал/моль)». Какими экспериментальными фактами подтверждается это предположение?

3. При описании спектров ЯМР имеется большое количество неясностей, неточностей и огрехов, в ряде случаев отнесение сигналов отсутствует. При описании масс-спектров тоже имеется ряд неточностей.

4. Необходимо приводить ссылки на методики, по которым проводилась очистка растворителей.

5. В работе встречаются неудачные выражения и жаргонизмы («дублиеты протонов двойной связи», «протонный спектр», «нижний метиленовый слой», «образование темной окраски», и др.).

Таким образом, Кожемякиным Г.Л. выполнено комплексное исследование в области химии природных тетрапиррольных соединений и их синтетических аналогов – макроциклов, синтезированных на основе метилового эфира пиррофеофорбида *a*, метилового эфира пиррофеофорбида *d*, диметилового эфира протопорфирина IX, β -октаэтилпорфирина, β -октаэтилхлорина получена новая информация по химическим превращениям этих соединений. В диссертационной работе Кожемякина Г.Л. представлен значительный по объему, новизне, теоретической и практической значимости материал. Достоверность описанных в диссертации результатов не вызывает сомнений. В целом диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании проведенных автором исследований получены результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, заключающейся в разработке общих методов химической модификации природных порфиринов и хлоринов и их синтетических аналогов путем формирования связей С–С и С–В в реакциях прямой С–Н функционализации, имеющей важное значение для теории и практики синтеза макрогетероциклических соединений, обладающих перспективными с точки зрения практического применения свойствами. Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание и выводы диссертационной работы. Материал диссертации Кожемякина Г.Л. по совокупности выполненных исследований в области химической модификации природных макрогетероциклических соединений и их синтетических аналогов,

изучения свойств синтезированных соединений соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (пункты № 1 (Выделение и очистка новых соединений), № 2 (Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования), № 3 (Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) паспорта специальности). Результаты диссертации достаточно полно отражены в публикациях автора.

Диссертационная работа Кожемякина Григория Львовича «Периферийная модификация тетрапиррольных макроциклов через образование новых связей С–С, С–В» представляет собой завершённое исследование. По актуальности, новизне, содержанию, объёму, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., с изменениями и дополнениями) а ее автор – Кожемякин Григорий Львович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Старший научный сотрудник
Института химии Коми ФИЦ НЦ УрО РАН,
д.х.н., доцент


18.05.2022
Белых Дмитрий Владимирович

Адрес: Россия, 167000, г. Сыктывкар,
ул. Первомайская, 48
Тел.: +7(8212)21-99-16
E-mail: belykh-dv@chemi.komisc.ru

Подпись
Д.В. Белых заверяю:
Зам. директора по научной работе Института
химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, д.х.н.




Рябков Юрий Иванович