

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Комарова Арсения Игоревича

на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему:

«Синтез пятичленных галогензамещенных [N,O]-гетероциклических соединений и их превращения»

по специальности 02.00.03- «Органическая химия»

Актуальность темы. Одним из важнейших направлений развития органической химии является расширение и углубление исследований, посвященных синтезу гетероциклических систем. Гетероциклические соединения и их производные занимают лидирующее место среди биологически активных органических соединений. Важнейшими из них являются азотсодержащие гетероциклы, которые входят в состав незаменимых α -аминокислот, алкалоидов, пиримидиновых и пуриновых оснований нуклеиновых кислот, коферментов и многих лекарственных препаратов.

Особое место среди гетероциклических соединений занимают замещенные изоксазолы и изоксазолины. Изоксазолильная группа найдена в некоторых антибиотиках, устойчивых к бета-лактамазе, таких как клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин. Она входит в состав ряда лекарств, например вальдекоксиба (Vextra) и агонистов нейромедиаторов АМРА, присутствует в некоторых натуральных продуктах, таких как, иботеновая кислота. Изоксазолины находят широкое применение в ветеринарии.

Методология построения изоксазольного кольца представлена широким набором реакций и продолжает развиваться. Однако не все из существующих методов являются пригодными на практике. Таким образом, усовершенствование уже известных методов синтеза, а также поиск новых реакций для получения оригинальных гетероциклических систем являются

задачами исключительно актуальными и своевременными.

Диссертация имеет классическое строение и состоит из введения, литературного обзора (34 стр., ~ 20%), обсуждения полученных автором результатов (56 стр., ~34%), экспериментальной части (51 стр., 31%), выводов и списка цитируемой литературы, которая насчитывает 153 ссылки.

Литературный обзор посвящен анализу опубликованных данных по методам синтеза фторсодержащих *N*-гетероциклических соединений. Обзор включает в себя 3 раздела: в первом разделе рассмотрены исключительно важные особенности, приобретаемые соединением за счет присутствия в его составе атома фтора или фторсодержащих фрагментов, во втором – реакции фторирования органических субстратов фторирующими реагентами, третий раздел посвящен синтезам с использованием фторсодержащих синтонов. Обзор хорошо структурирован, написан достаточно подробно и хорошим языком и является неотъемлемой частью диссертации.

На основании анализа литературных данных автором была сформулирована следующая цель исследования: разработать эффективные подходы к синтезу моногалогенизоксазолов и смешанных дигалогенизоксазолов, содержащих в своем составе различные галогены (F, Cl, Br, I) с целью их дальнейшей функционализации. Основной идеей исследования стали реакции электрофильного раскрытия циклопропанового фрагмента нитрозоний-катионом с последующей гетероциклизацией и ароматизацией с образованием галогенсодержащего изоксазола. В качестве исходных циклопропанов были выбраны исключительно легкодоступные арил-, арилалкил- и диарилзамещенные циклопропаны, содержащие в своем составе два одинаковых (дихлор-, дибром-) или разных (бромфтор-) атома галогена.

Для достижения поставленной цели автором были сформулированы следующие задачи:

- 1) поиск новых нитрозирующих систем разной природы с целью расширения ассортимента реагентов и выбора оптимального из них для каждого отдельного случая;
- 2) исследование субстратной базы в реакциях нитрозирования дигалогенциклопропанов для расширения области ее применения;
- 3) разработка препаративных способов получения 5-галоген- и 4-галогенизоксазолов;
- 4) изучение химических превращений полученных галогенизоксазолов в реакциях кросс-сочетания;
- 5) исследование *in vitro* биологических свойств полученных соединений.

Следует отдельно отметить сложность поставленных автором задач, как с точки зрения вероятных механизмов исследуемых реакций, так и получаемых структур, характеризующихся наличием региоизомеров, пространственной изомерией, различных по природе ароматических структур, галогенов и других, с которыми автор успешно справился.

Научная значимость представленной работы заключается в следующем:

- Разработан общий препаративный метод синтеза галогенсодержащих изоксазолов;
- Впервые установлено, что направление реакции гетероциклизации зависит от заместителей в циклопропановом кольце, а также природы дигалогенметильного фрагмента; что влияет на селективность и выход продуктов реакции.
- Впервые синтезирован широкий набор фторзамещенных изоксазолов, для получения которых, предложена реакция нитрозирования *гем*-бромфторарилциклопропанов;
- Показано, что в зависимости от нитрозирующего агента реакция протекает региоселективно с образованием 3-арил-5-фторизоксазолов или 5-арил-4-бром-4-фторизоксазолинов;

- Изучены превращения 4-бром-4-фторизоксазолинов при взаимодействии с кислотами Льюиса. Показано, что мягкие кислоты Льюиса (AgNO_3) приводят к селективному дегидробромированию, а жесткие кислоты Льюиса (AlCl_3) – к селективному элиминированию фтороводорода;
- Найдено, что нитрозилсерная кислота может быть использована в tandemном синтезе 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов из 1,2-диарилциклопропанов
- Предложена простая, малостадийная методология получения смешанных дигалогенизоксазолов: 4-бром-5-хлор-, 4-бром-5-фтор- и 4,5-дибромизоксазолов. Показана принципиальная возможность селективной модификации изоксазольного цикла;
- Впервые разработаны синтетические подходы к 3,4,5-триарилизоксазолам, исходя из 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов с использованием реакции Сузуки.

Практическая значимость диссертации заключается в разработке удобного и простого в реализации метода синтеза галогенсодержащих изоксазолов и изоксазолинов. Разработанный метод позволяет получать широкий спектр разнообразных целевых соединений с хорошими выходами, отличается простотой экспериментального исполнения и доступностью исходных субстратов и реагентов.

В реакциях нитрозирования *gem*-дигалогенциклопропанов впервые использована нитрозилсерная кислота, которая имеет ряд преимуществ по сравнению с известными ранее реагентами (доступность, стабильность, низкая стоимость и высокие выходы продуктов). Предложена доступная, мягкая и дешевая галогенирующая система $\text{NOHSO}_4\text{-Me}_4\text{NHal}$ ($\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) для хлорирования, бромирования и йодирования широкого круга ароматических и гетероциклических субстратов

Изучена *in vitro* биологическая активность синтезированных соединений, из которых 3-(3-хлорфенил)-5-фторизоксазол и 3-(4-хлорфенил)-5-фторизоксазол показали целесообразность для дальнейшего исследования.

В экспериментальной части приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Автором подробно изложены методы синтеза исходных соединений, используемых для получения дигалогенциклопропанов - дигалогенциклопропанов, нитрозирующих агентов и 3,5-диарилизоксазолов. Приводятся подробные методики нитрозирования дигалогенциклопропанов различными нитрозирующими агентами, галогенирования и другие. Приводятся сведения о физико-химических методах анализа получаемых соединений и используемых для этих целей современных приборов. Представленные в полном объеме результаты не вызывают сомнений.

Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных методов. Структуры всех полученных соединений подтверждены с использованием спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и данными элементного анализа. Экспериментальные данные подробно обсуждаются в тексте диссертации. Для объяснения полученных закономерностей реакций *гем*-нитрозирования дигалогенциклопропанов автор широко использует квантово-химические методы.

Основное содержание диссертации отражено в 24 работах, в числе которых 6 статей, опубликованных в журналах, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ, и 18 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Таким образом, на основании анализа текста диссертации и публикаций автора можно заключить, что **цель работы** автором **достигнута**, а сформулированные соответствующие задачи выполнены. Предоставленные в работе **научные положения**, **выводы** и **рекомендации** являются **обоснованными**. Автореферат и публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных

оформительских недостатков. Тем не менее, по работе можно сделать следующие замечания:

1) В литературном обзоре отсутствуют сведения о биологической активности N, F-содержащих гетероциклических соединений.

2) Автором не исследованы *гем*-дифторарилциклопропаны в реакциях с нитрозирующими агентами.

3) Нет сведений в автореферате об исследовании *in vitro* биологических свойств полученных соединений, заявленных в пункте д) задач работы.

4) Не понятно, о каких донорных заместителях *R* идет речь на стр. 12, которые приведены в таблице 4.

5) Нет объяснения, почему при бромировании(схема 76) образуется только *пара*-изомер, а при нитровании (схема 77) – смесь *орто*- и *пара* – изомеров?

6) По оформлению работы можно отметить следующее:

- не понятно обозначен заместитель для соединения **1g** (стр. 43);
- использование в названии таблицы 3 (стр. 48) понятия «оптимизация условий....» предполагает проведение более широких многофакторных исследований, чем приведены в таблице;
- не правильно обозначено время реакции в табл. 15 (стр. 68);
- не указана размерность выхода продуктов в табл. 17, 18 (стр. 73); -
- неверно приведено название катиона на схеме 97 (стр. 61), так как положительный заряд расположен у третьего углеродного атома от бензольного кольца;

Несмотря на указанные замечания, рецензируемая работа представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на современную тему синтеза новых гетероциклических соединений.

Содержание работы соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия с разделами исследования: 1) открытие новых реакций изучаемых органических соединений; 2) изучение хемо-, регио- и

стереоселективных особенностей этих реакций; 3) разработка методов выделения продуктов реакции в индивидуальном виде и установление их строения; 4) поиск оптимальных условий синтеза целевых продуктов и путей их биохимического применения.

Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к перспективным типам азотсодержащих гетероциклических соединений.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.03 – «Органическая химия» (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель **Комаров Арсений Игоревич** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

Зам. директора по НИР ВПИ (филиал)
ВолгГТУ, зав.кафедрой «Химия, технология и
оборудование химических производств»,
доктор химических наук, профессор

05.11.2019

Бутов Геннадий Михайлович

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация 05.17.04 – «Технология продуктов тяжелого (или основного) органического синтеза»

404121, г. Волжский, Волгоградская обл., ул. Энгельса, 42а

Тел.: служ. +7(8443)556923,

e-mail: