

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Комарова Арсения Игоревича**
«Синтез пятичленных галогензамещенных [N,O]-гетероциклических соединений и их превращения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 –органическая химия.

Диссертация Комарова Арсения Игоревича посвящена разработки новых методов синтеза галогензамещенных изоксазолов и изучение их химических и биологических свойств. Изоксазолы чрезвычайно широко распространены в природе, их структурный фрагмент встречается во множестве биологически-активных соединений, пятичленные N,O-содержащие гетероциклы входят в состав многих лекарственных препаратов и играют важную роль в создании новых типов лекарств. Значительный интерес к исследованиям в этой области обусловлен еще и тем, что благодаря возможности легко превращать изоксазолы в 1,3-дикарбонильные соединения, γ -аминоспирты, β -гидроксинитрилы и другие бифункциональные соединения, они являются ценными "строительными блоками" в органическом синтезе. В связи с этим не вызывает сомнения актуальность предпринятого в диссертационном исследовании Комарова А.И. исследования, направленного на создание новых эффективных способов синтеза галогенсодержащих изоксазолов (Hal = F, Cl, Br, I) из дешевых и доступных исходных соединений и изучению возможности их использования в органическом синтезе и биологической активности.

Переходя к оценке новизны полученных результатов необходимо отметить системный подход, который был реализован автором для достижения поставленной цели. В работе осуществлен поиск новых нитрозирующих систем и реагентов для расширения набора [NO]-содержащих гетероциклов; исследована субстратная база реакции нитрозирования дигалогенциклопропанов для расширения области ее применения; разработаны способы получения 5-галоген- и 4-галогенизоксазолов; изучены превращения

этих соединений в реакциях кросс-сочетания и исследованы *in vitro* противоопухолевые свойства полученных соединений.

Синтез галогензамещенных изоксазолов. Для достижения поставленной в диссертационной работе Комарова А.И. цели были фундаментально изучены реакции нитрозирования арил-, арилалкил-дигалогенциклопропанов и диарилциклопропанов серией нитрозирующих реагентов разной природы - нитрозилсерной кислотой, хлорсульфатом нитрозония, тетрафторборатом нитрозония и тетрахлоралюминатом нитрозония. Эта часть исследования занимает центральное место в диссертации и следует сразу отметить, что автор работы продемонстрировал глубокое понимание химизма изучаемых им процессов и высокое экспериментальное мастерство, что позволило ему разобраться в многообразии полученных результатов и для каждой изученной пары нитрозирующий агент - (дигалоген)циклопропан подобрать оптимальные условия превращения в соответствующий галоген замещенный изоксазол. Впервые для синтеза 3-арил-5-хлоризоксазолов было предложено использовать реакцию нитрозирования 2-арил-1,1-дихлорциклопропанов нитрозилсерной кислотой. Важным преимуществом этого нитрозирующего агента является высокие выходы целевых продуктов и отсутствие продуктов хлорирования и нитрозохлорирования малого цикла. По-иному протекает реакция нитрозирования 2-алкил-3-фенил-1,1-дихлорциклопропанов хлорсульфатом нитрозония, в результате которой образуется смесь двух изомерных изоксазолов. Нетривиальным в этом случае является доказательство строения неизвестных ранее 5-арил-4-алкил-3-хлоризоксазолов, которое автору удалось осуществить с использованием встречного синтеза. В этой реакции, как и при получении 3-арил-5-хлоризоксазолов происходит разрыв связи C(1)-C(2) циклопропанового цикла, но из-за стерических трудностей вызываемых алкильной группой происходит потеря селективности.

Продолжая свой системный подход по синтезу 3-арил-5-галогенизоксазолов, автор изучил возможность синтеза 5-бромпроизводных из 2-арил-1,1-дибромциклопропанов. Оказалось, что при использовании

нитрозилсерной кислоты или хлорсульфата нитрозония выделяющийся бромистый водород окисляется в условиях реакции и бромрует образовавшийся 5-бромизоксазол. Были подобраны условия в которых 3-арил-4,5-дибромизоксазолы получают с количественным выходом. Иначе протекает реакция при использовании тетрахлоралюмината нитрозония. В этом случае также происходит разрыв связи C(1)-C(2), но атака катиона нитрозония, в зависимости от природы заместителя в ароматическом фрагменте, может идти как по атому C(1) (акцепторный заместитель), так и по атому C(2) (донорный заместитель) с образованием 4,5- и 3,4-дибромизоксазолов. Более того, реакция при атаке катиона на атом C(1) может сопровождаться перегалогенированием и образованием 4-бром-5-хлоризоксазолов. Для доказательства строения 3,4-дибромизоксазолов был также использован встречный синтез.

Одним из наиболее важных результатов достигнутых в этой работе является селективный синтез фторсодержащих пятичленных *N,O*-гетероциклов: 3-арил-5-фторизоксазолов и 4-бром-4-фтор-3-арилизоксазолинов из *гем*-бромфторарилциклопропанов. Показано, что результат реакции зависит от природы нитрозирующего агента, стереохимии, характера заместителя в ароматическом кольце циклопропана. Причем образование изоксазолинов происходит в результате нитрозирования по атому C(3) и разрыву связи C(1)-C(3)! Фторизоксазолы являются весьма перспективными соединениями для поиска новых физиологически активных соединений. В тоже время в литературе известно крайне ограниченное число способов получения таких гетероциклов, что придает новую способу синтеза фторпроизводных изоксазола особую актуальность. И в очередной раз, автор проводит скрупулезное доказательство строения полученных соединений с использованием встречного синтеза. Причем для 3-арил-5-фторизоксазолов обнаружена новая катион-радикальная перегруппировка в условиях электронной ионизации.

Детальное изучение реакции нитрозирования галогенциклопропанов позволило автору разработать ряд новых подходов к синтезу

галогензамещенных изоксазолов: (а) предложена новая галогенирующая система ($\text{NOHSO}_4\text{-Me}_4\text{NHal}$, где $\text{Hal} = \text{Cl, Br, I}$), позволяющая хемоселективно хлорировать, бромировать и иодировать изоксазолы и некоторые другие ароматические и гетероароматические соединения в мягких условиях; (в) использование нитрозилсерной кислоты в качестве tandemного реагента для синтеза 3,5-диарил-4-галогенизоксазолов из 1,2-диарилциклопропанов и 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов из *гем*-дихлор- или *гем*-дибромциклопропанов.

Свойства галогензамещенных изоксазолов. Для полноценной диссертации было бы достаточно результатов, полученных по созданию новых методов синтеза галогензамещенных изоксазолов. Но автору удалось также исследовать их некоторые свойства. Были изучены превращения 4-бром-4-фторизоксазолинов при взаимодействии с кислотами Льюиса и показано, что при использовании мягкой кислоты Льюиса (AgNO_3) происходит дегидробромирование и образование 4-фторизоксазолов, а в присутствии хлорида алюминия отщепляется HF и образуются 4-хлоризоксазолы. На примере дибромциклопропанов показана возможность селективной модификации изоксазольного цикла и впервые разработаны синтетические подходы к 3,4,5-триарилизоксазолам исходя из 3-арил-4,5-дигалогенизоксазолов с использованием реакции Сузуки.

Краткий перечень основных полученных результатов, безусловно, говорит об успешном решении основных задач поставленных в диссертационной работе Комарова А.И.. Не вызывает сомнения и надежность полученных данных: синтез проведен на очень хорошем уровне, индивидуальность и строение синтезированных пятичленных галогензамещенных $[N,O]$ -гетероциклических соединений однозначно доказаны с помощью данных спектров ^1H , ^{13}C и ^{19}F ЯМР, масс-спектров, РСА и элементного анализа. Сделана хорошая и нужная работа с большим практическим потенциалом и у меня имеется лишь несколько замечаний и пожеланий, в основном дискуссионного характера. Практически все работа посвящена изоксазолам и не понятно почему это не отражено в названии, почему «Синтез пятичленных галогензамещенных $[N,O]$ -

гетероциклических соединений.....»? В Литературный обзор нужно было внести раздел, хотя бы краткий, о методах синтеза галогенизоксазолов, что позволило бы более полно отразить новизну выполненного исследования. При взаимодействии 2-арил-1,1-дибромциклопропанов с тетрахлоралюминатом нитрозония образуются не только 4,5-дибромизоксазолы, но и 4-бром-5-хлорпроизводные: насколько строго доказано положение атомов брома и хлора в гетероцикле? Не указано, где проводились фармакологические исследования и не указана в чем выражена антипролиферативная активность 4-фторизоксазолов.

Говоря о диссертации в целом, она построена по традиционной, классической схеме. Главы «Литературный обзор», «Обсуждение результатов» и «Экспериментальная часть» весьма пропорциональны по объему, диссертация хорошо и аккуратно оформлена, сделанные выводы диссертации четко сформулированы, их новизна и достоверность не вызывают сомнений, а новые методы синтеза галогензамещенных изоксазолов и изоксазолинов, предложенные в работе, найдут применение в органическом синтезе. С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г.Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск).

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».

Основные результаты исследований подтверждены публикациями в научной печати.

Содержание автореферата диссертации соответствует ее основным положениям.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор

Главный научный сотрудник кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ковалев Владимир Васильевич

5.11.2019

Контактные данные:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 3.

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