

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Дубовиса Михаила Вадимовича «Особенности дезоксигенирования производных 1-(1-нитроалигетерил)-1*H*-азолов соединениями трехвалентного фосфора», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Органические нитросоединения являются очень востребованными интермедиатами в тонком органическом синтезе и используются для получения красителей, фотоактивных соединений, биологически активных соединений, взрывчатых веществ и др. Нитросоединения обладают очень хорошим сродством к электрону и вступают в реакции восстановления и дезоксигенирования с реагентами – донорами электронов. При этом строение получаемых продуктов зависит от реагента, условий реакции и особенностей строения самого нитросоединения. В научной литературе подробно эти вопросы рассмотрены, как следует из обстоятельного литературного обзора диссертации М.В. Дубовиса. Но в то же время реакционная способность третичных нитроалканов в условиях дезоксигенирования соединениями трехвалентного фосфора и варианты протекания превращений оказались малоизученными. Очевидно, что разнообразие третичных нитроалканов определяется их структурными особенностями, и диссертант для исследований выбирает 1-(1-нитроалигетерил)-1*H*-азолы, в молекулах которых можно варьировать оба гетероцикла, а первый из них имеет нитрогруппу в положении 1. В соответствии с таким подходом в качестве исходных объектов исследования диссертантом обоснованно выбраны гетерилзамещенные 5-нитро-1,3-диоксана, 5-нитропергидропиримидина и 5-нитротетрагидрооксазина, а также гетерилзамещенные 3-нитроазетедина.

Таким образом, объекты исследования являются оригинальными и требуют разработки методов синтеза, их дезоксигенирование соединениями трехвалентного фосфора не изучалось, что в совокупности с выше изложенным определяет актуальность диссертации М.В. Дубовиса.

Прежде всего диссертантом были предложены и разработаны методы синтеза выше указанных целевых нитросоединений, важными интермедиатами для

которых являются гетероциклические α -нитроазиды и α -нитробромиды ряда диоксана и азетедина. Последние соединения синтезированы автором и успешно использованы для реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к замещенным ацетиленам (азиды) и фотоиндуцированного алкилирования азолов (бромиды). В результате М.В. Дубовисом были получены замещенные в азольном кольце 5-нитро-1,3-диоксан-5-ил-1*H*-1,2,3-триазолы и 3-нитроазетидин-3-ил-1*H*-1,2,3-триазолы (циклоприсоединение). Для введения в молекулы нитродиоксана и нитроазетидина других азольных остатков использовано алкилирование этих азолов α -нитробромидами. В условиях фотоиндуцированного алкилирования проведено и взаимодействие 5-бром-3-(*трет*-бутил)-5-нитро-1,3-оксазина с 5-фенил-1*H*-тетразолом и 1*H*-бензотетразолом. В этой части диссертации исследованы также химические особенности 2-нитро-2-триазолил-1,3-пропандиолов, полученных гидролизом соответствующих 5-нитро-1,3-диоксан-5-ил-1*H*-1,2,3-триазолов, в реакции Маниха с формальдегидом и рядом алкиламинов. В результате в каждом случае получена смесь гексагидропиримидина и тетрагидрооксазина. Таким образом, Дубовисом М.В. впервые были получены шести и четырехчленные алифатические нитрогетероциклы, содержащие в структуре фрагменты разнообразных азолов от имидазола до тетразола.

Далее эти соединения использованы автором для изучения взаимодействия с соединениями фосфора (III): (триэтилфосфит, трифенилфосфин, трифенилфосфит и хлордифенилфосфин) в разных апротонных растворителях. На примере 1-(1-(*трет*-бутил)-3-нитроазетидин-3-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола показано, что по данным ЖХ/МС и ГХ/МС образуются замещенные 2,5-дигидро-1*H*-имидазолы с остатками 1*H*-1,2,3-триазола и 2*H*-1,2,3-триазола (минорный продукт). Определены оптимальные условия для получения только основного продукта (определенный избыток триэтилфосфита, кипящий бензол, 10 часов), в которых проведено дезоксигенирование большого числа соединений с азетидиновым фрагментом. По полученным результатам автором было выдвинуто предположение, что расширение азетидинового цикла происходит через стадию возникновения ионной пары. Полученные замещенные 2,5-дигидро-1*H*-имидазолы были окислены до имидазолов, при этом лучшие результаты получены при использовании DDQ в безводном хлористом метиле.

Оптимальные условия дезоксигенирования, приведенные выше, были использованы диссертантом для превращения гетерилзамещенных 5-нитро-1,3-диоксанов. В результате установлено, что образуются новые гетеросистемы - 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепины. В ряде случаев происходит уменьшение этой гетеросистемы до 2,5-дигидрооксазола. Интересные результаты получены для соединений с 1,2,3-бензотриазольным фрагментом, а именно, образование конечного продукта с изомерным строением азольного заместителя, что рассматривается автором, как признак механизма реакции с образованием ионной пары (см. выше). Следует отметить, что диссертантом предложен механизм перехода от семичленного диоксазепинового цикла к пятичленному дигидрооксазольному циклу. На примере 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепина с остатком 1*H*-1,2,3-бензотриазола проведена оценка стабильности соединений этого ряда. В этом соединении данный азольный фрагмент достаточно легко гидролизуется в щелочной среде и замещается на азидную группу при действии азидата натрия.

Была предпринята попытка дезоксигенирования гетерилзамещенных 5-нитрогексагидропиримидинов и тетрагидрооксазинов. Соединений с ожидаемым семичленным циклом обнаружено не было, в сложной смеси продуктов диссертанту удалось идентифицировать и выделить некоторые фосфорсодержащие соединения.

Ключевым вопросом на основании выявленных особенностей дезоксигенирования исследуемых соединений является вопрос о механизме превращения. Диссертантом предложено рассматривать образование ионной пары, а именно, аниона азола и катиона нового азотсодержащего гетероцикла, которые объединяясь дают целевой продукт. Было специально показано, что при замене азольного фрагмента на метильную группу или фенильный остаток в молекуле 5-нитро-1,3-диоксана дезоксигенирование не происходит. Для проверки предположения о существовании катиона нового гетероцикла диссертантом в разных условиях проведено дезоксигенирование *N*-*трет*-бутилазетидина, содержащего остаток 4-фенил-1,2,3-триазола в присутствии избытка пиразола. Выполнены идентификация компонентов реакционной массы и анализ изменения их концентраций во времени. Установлено, что при протекании окисления

первично получающегося дигидро-1*H*-имидазолил-1*H*-пиразола образуется соответствующий имидазол. Аналогичные результаты получены еще с рядом азолов и рассматриваются как одностадийный метод синтеза азолимидазолов, представляющих интерес для биологических испытаний. В развитии подхода к синтезу этих соединений М.В. Дубовис изучил нуклеофильное замещение в 1-(1-бутил)-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазоле на разные азольные остатки. Полученные соединения были окислены до соответствующих имидазолов.

Из синтезированных соединений шесть соединений с имидазольным остатком и по одному с дигидроимидазольным и гексагидропиримидиновым остатками испытаны на фунгицидную активность и оказались более активными против трех видов грибов по сравнению с эталоном – триадимефоном.

Отдельная глава представленной диссертации посвящена функционализации азолизамещенных имидазолов, а именно, N-дезалкилированию имидазола и последующему нитрованию.

Выше изложенное определяет научную новизну и практическую значимость представленной работы, и характеризует М.Д. Дубовиса как грамотного химика-органика, владеющего методами современного эксперимента и способного решать сложные задачи в области тонкого органического синтеза.

Достоверность результатов и представленных выводов определяется широким использованием методов физико-химических исследований для установления строения синтезированных соединений и контроля за ходом реакций (ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия (в разных вариантах), хроматография ГХ/МС, ЖХ/МС, рентгеноструктурный анализ).

Таким образом, М.Д. Дубовис успешно справился с поставленными задачами, а именно, синтезировал четыре группы производных 1-(1-нитроалгетерил)-1*H*-азолов и изучил особенности их дезоксигенирования соединениями трехвалентного фосфора, предложил механизм этого процесса, разработал методы синтеза труднодоступных гетерилзамещенных 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепина, дигидроимидазола и имидазола, а также изучил их строение и некоторые свойства.

Вместе с тем по представленной диссертации следует сделать следующие замечания:

1. В списке литературы не для всех статей указаны названия; не приведены условия регистрации ИК спектров.
2. Рисунки и таблицы не имеют наименований, в табл. 3 (стр. 60) в первой строке приведена длина волны 800 нм при УФ-излучении; в таблицах 7 и 10 литературного обзора и таблице 2 автореферата заместители, содержащие фрагмент замещенного бензола обозначены как **PhR**.
3. В автореферате на стр. 13 указано соединение **40**, которое вообще в тексте отсутствует.
4. Не удачно сформулирована первая часть вывода 7. Нужно говорить не об алкилировании н.п. 5-нитро-1,3-диоксанов, об алкилировании 5-бром-5-нитро-1,3-диоксаном азолов.
5. В схеме механизма образования оксазолов из диоксазепинов сказано о раскрытии цикла с дальнейшим элиминированием метанола, который обозначен как $\text{CH}(2)\text{OH}(+)$. Непонятно, как дальше образуется метанол? Возможно, это протонированная форма формальдегида?

Указанные замечания не затрагивают существа, результатов и основных выводов представленной диссертационной работы, которая выполнена на современном высоком научном уровне, написана хорошим языком и содержит все необходимые квалификационные признаки.

Диссертант является научным сотрудником, владеющим современными экспериментальными методами органической химии и физико-химическими методами, способным решать сложные задачи синтеза и интерпретации полученных результатов.

Материалы диссертации опубликованы в статьях в научных журналах списка ВАК РФ, в патенте РФ и апробированы на российских и международных научных конференциях. Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации.

По тематике, методам исследования и полученным научным результатам диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в частях 1, 2 3, 7. По актуальности, уровню исполнения, объёму, новизне

полученных результатов диссертационная работа Дубовиса Михаила Вадимовича «Особенности дезоксигенирования производных 1-(1-нитроалигетерил)-1*H*-азолов соединениями трехвалентного фосфора» является завершённой научно-квалификационной работой и соответствует всем требованиям п. 2 «Положения о порядке присуждения учёных степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»» (утвержденном Приказом ректора РХТУ им. Д. И. Менделеева № 82ОД от 14.11.2019), а ее автор, Дубовис Михаил Вадимович, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой технологии
тонкого органического синтеза
и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева
доктор химических наук, профессор



В.П. Перевалов

Контактные данные:

Перевалов Валерий Павлович
125047, г. Москва, Миусская пл., 9
Телефон: 8-(499)-978-99-51
e-mail: rvp@muctr.ru

Доктор химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

ПОДПИСЬ *В.П. Перевалов*

УДОСТОВЕРЯЮЩИЙ

ОБЩЕСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

РХТУ ИМ. Д. И. МЕНДЕЛЕЕВА



(Н.К. Калинин)