

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Гулова Тоира Ёровича на тему: «Меркурирование арилциклопропанов и возможности функционализации аддуктов реакции: методы получения и их превращения во фторсульфоновой кислоте», представлена на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Диссертант отмечает что, химия соединений, содержащих в своем составе циклопропановый фрагмент, за последние 15-20 лет получила бурное развитие. Интерес к производным циклопропана вызывает не только обнаруженном у них важных практических свойств, но и целым рядом уникальных особенностей химического поведения. Теперь, когда накопился довольно значительный экспериментальный материал, стало очевидным, что указанные особенности обусловлены необычным строением три метиленового цикла. В самом деле, трехуглеродный цикл способен проявлять свойства либо насыщенного углеводородного радикала, либо ненасыщенного; он сочетает в себе черты алканов и циклоалканов с большим размером кольца с одной стороны и алкенов и аренов с другой.

Автор утверждает, что успехи, достигнутые в этой области, связаны, в основном, с химией циклопропилсодержащих углеводородов, причем значительное место в этой химии занимают превращения фенилциклопропанов, ближайших аналогов стирола. Напротив, превращения функционально замещенных циклопропанов изучены слабо. В то же время выяснение закономерностей поведения последних, например, арилциклопропанов, у которых в фенильном ядре имеются пространственно сближенные группировки, способные в определенных условиях вступать во внутримолекулярные взаимодействия, позволило бы не только получить новые теоретические данные по вопросам внутримолекулярных превращений, протекающих с участием этих систем, но и вскрыть

определенные перспективы использования арилциклопропанов в органическом синтезе.

Основополагающими в превращениях орто-замещенных арилциклопропанов в отвечающие им гетероциклы является способность трехуглеродного цикла относительно легко генерировать карбениевый центр бензильного типа под действием сильных протонных кислот и способность находящейся в орто-положении функциональной группы участвовать во внутримолекулярной нуклеофильной стабилизации образовавшегося карбокатиона. Сказанное можно проиллюстрировать двумя различными типами превращений орто-замещенных фенилциклопропанов, для которых в одном случае выполняются оба требования прямого внутримолекулярного превращения в гетероциклы, в другом случае одно из требований не может быть реализовано, и гетероцикл непосредственно не образуется.

Цель исследования: Целью данной работы является изучение и совершенствование реакции оксимеркурирования 1-замещенных-2-арилциклопропанов с целью получения новой информации о том, какие факторы и в какой степени влияют на протекание реакции, а также получение достаточных данных о механизме этой реакции: о строении интермедиатов, отвечающих за конечный результат реакции и о стереохимии присоединения солей ртути к циклопропану. Важным аспектом исследования в этом случае явилось выяснение возможностей синтетического использования аддуктов реакции для получения сложных органических молекул, получить которых иными путями представляется весьма сложным. Особое внимание уделялось возможности функционализации аддуктов реакции меркурирование арилциклопропанов и изучении их реакционной способности в кислотно-катализируемых реакциях как нитрозирующими реагентами.

Задачи исследования:

- исследование реакционной способности и механизм раскрытия циклопропанового кольца при меркурировании 1-алкил-2-арилциклопропанов;

- поиск путей практического использования меркур сольвоаддуктов, образующиеся в результате реакции *орто*-нитрофенилциклопропанов с ацетатом ртути (II) в муравьиной кислоте в синтезе труднодоступных полифункционализированных металлоорганических соединений;
- изучение взаимодействия донорно - акцепторных бензилциклопропанов с азотистой кислотой и выяснить возможности использования этой реакции в синтезе замещенных изоксазолинов и изоксазолов.
- получение новых данных о возможностях образования из меркур сольвоаддуктов металлизированных циклических ионов и об их стабильности в растворах сильных кислот, о возможностях изомерных превращений этих ионов, а также их трансформации в неметаллизированных аналоги вследствие протодемеркурирования;
- возможности функционализации аддуктов реакции меркурирования арилциклопропанов и использование их в органическом синтезе.
- аниотропные превращения 1-(2-нитрофенил)-3-бромпропанолов и их сложных эфиров во фторсульфоновой кислоте
- использование 2-нитрозопропиофенонов в синтезе 1,4-бенздиазепинонов-2
- поиск путей практического применения новых синтезированных полифункциональных производных аддуктов сольвомеркурирования *орто*-нитрозамещенных арилциклопропанов.

Объектом исследования являются производные арил- или гетарилциклопропаны, в частности производные 1-алкил-2-арилциклопропаны, бензилциклопропаны, *орто*-нитроарилциклопропаны, продукты сольвомеркурирования арилциклопропанов (γ -меркурирование спирты и их эфиры), β -замещенные *орто*- нитрозопропиофеноны и продукты их превращения.

Научная новизна исследования. Впервые, в монографическом плане, проводилось исследование:

1. Систематически изучена реакция меркурирования (реакция Левиной) арилированных циклопропанов, установлены особенности и закономерности ее протекания и определены границы её использования в органическом синтезе.

2. Найдены новые эффективные системы сольвомеркурирования арилциклопропанов, содержащих заместители различной природы в ароматическом ядре или в малом цикле. Показано, что эти системы ("ацетат ртути + муравьиная кислота» или "нитрат ртути + уксусная кислота") обладают важными преимуществами перед использовавшимися до сих пор системами сольвомеркурирования: реакции с их использованием протекают значительно быстрее и с более высокими выходами, чем с участием солей ртути в применявшихся ранее растворителях (в этих условиях в реакцию вступают арилциклопропаны с электроноакцепторными заместителями в ароматическом ядре, которые не активны в традиционно применявшихся системах меркурирования).

3. Разработано новое направление в химии продуктов реакции арилциклопропанов с солями двухвалентной ртути, открывающее широкие возможности синтеза полифункциональных замещенных ароматических соединений, карбо- и гетероциклических соединений, таких как 3-винилбенз/с/изоксазолов, 1,2-дизамещенные циклобутаны с различными арильными и гетарильными заместителями, 1,4-бензодиазепин-2-оны с новыми комбинациями заместителей в диазепиноновом цикле.

4. Установлено, что геометрические изомеры 1-алкил-,2-арилзамещенных циклопропанов могут реагировать с ацетатом ртути "аномально". Вопреки существующему утверждению, что цис- изомеры дизамещенных циклопропанов должны вступать в рассматриваемую реакцию значительно легче, получены доказательства обратной последовательности реагирования, транс-изомеры реагируют легче чем цис-изомеры.

5. Показано, что взаимодействие о-нитрофенилциклопропанов с меркурацетатом в муравьиной кислоте протекает по двум направлениям: основной направление -это сопряженное меркурирование, в котором гомомеркуриниевый ион атакуется нуклеофилом среды (муравьиной

кислотой) и минорное направление, в котором тот же гомомеркуриниевый ион способен стабилизироваться с участием внутреннего нуклеофила-нитрогруппы. Образовавшийся в результате этого циклический ион и является предшественником соединений, образующихся в результате модификации последних под действием кислот.

6. Найдена новая реакция в ряду сольвоаддуктов арилциклопропанов одностадийная трансформация 1-(2-нитрофенил)-3-хлормеркурпропан-1-олов и их формиатов под действием серной кислоты (или олеума) в неизвестные ранее β -меркурзамещенные 2-нитропропиофеноны. На основе указанных нитрозоацилбензолов разработан способ синтеза β -хлормеркурэтилбенз/с/изоксазолов.

7. Впервые из соответствующих сольвоаддуктов 2-нитрофенилциклопропанов под действием сильных кислот (H_2SO_4 , $HFSO_3$) синтезированы соли N-оксо-2,1-бензизоксазолиния, содержащие ртутный остаток в своем составе. Установлено, что гетероциклические ионы этих солей устойчивы в сильноокислых средах настолько, что их строение можно изучать непосредственно методами ЯМР. Указанные ионы N-оксо-2,1-бензизоксазолиния, как оказалось, ответственны за формирование β -хлормеркур-2-нитропропиофенонов и процессе превращения соответствующих меркур сольвоаддуктов под действием кислот.

Теоретическая значимость исследования заключается в разработке новых условий меркурирования арилциклопропанов, содержащих электроноакцепторных заместителей в ароматическом ядре, в изучение механизма меркурирования 1-алкил-2-арилциклопропанов и установление стереохимического результата превращения циклопропанов, в определении строения интермедиатов которое в свою очередь зависит от природы растворителя и от влияния заместителей, находящихся как в ароматическом ядре, так и в малом цикле исходных субстратов, в изучение механизма одностадийной трансформации орто-нитрозамещенных хлормеркурпропанолов и их формиатов в 3-меркурированные орто-нитропропиофеноны, являющиеся представителями неизвестного ранее класса металлизированных

нитрозоацилбензолов, в кислотнo-катализируемой циклизации β -хлормеркур-2-нитрозопропиофенонов, которые могут служить методом синтеза полизамещенных бенз[с]изоксазолов, содержащих металлоорганическую функцию в боковой цепи. Найдено, что при взаимодействии 1-(2-нитрофенил)-3-бромпропанолов и их сложных эфиров с HFSO_3 наблюдается аниотропные превращения последних и, как следствие, возникновение новых циклических фторсульфонаты.

Практическая значимость диссертации. Разработаны новые условия сольвомеркурирования арилциклопропанов, позволяющих синтезировать меркурсольвоаддуктов из субстратов, содержащих электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре и в малом цикле. Впервые систематически изученной реакции исходных функционализированных фенил- и бензилциклопропанов с солями ртути предложен общий и эффективный метод синтеза широкого ассортимента γ -меркурированных спиртов и эфиров с различными функциональными заместителями, выявлены новые варианты и схемы их синтетического использования.

Экспериментально установлено, что цис-1,2-дизамещенные циклопропаны вступают в реакцию Левиной с меньшей скоростью, чем соответствующие им транс-изомеры. Последнее может быть использовано как метод получения чистых цис-1,2-дизамещенных циклопропанов. Установлены закономерности хода реакции, определена ее стереохимия и показана зависимость стереохимии от строения субстрата и от природы имеющихся в нем заместителей.

Проведено систематическое изучение строения циклических ионов 2,1-бензизоксазолиния и 2,1-бензоксазиния, возникающих из сольвоаддуктов орто нитрофенилциклопропанов в растворах сильных протонных кислот и определены ЯМР - критерии отнесения ионов к тому или иному типу.

Впервые показано, что ионы 2,1-бензизоксазолиния, содержащие ртутный остаток, в условиях реакции легко превращаются в соответствующие неметаллированные ионы 2,1-бензизоксазолиния и 2,1-бензоксазиний.

При взаимодействии 1-(2-нитрофенил)-3-бромпропанолов и их сложных эфиров с HFSO_3 на кинетически контролируемой стадии в преобладающем количестве образуются фторсульфонаты. По мере выдерживания этих ионов в HFSO_3 при 20°C наблюдается аниотропные превращения последних и, как следствие, превращение циклических фторсульфонатов. Полное аниотропные превращение фторсульфонатов осуществляется за 84 часа с момента растворения 1-(2-нитрофенил)- и 1-(4-бром-2-нитрофенил)- 3-бромпропанолов, или их сложных эфиров во фторсульфоновою кислоте.

Степень достоверности результатов:

- получение воспроизводимых и точных экспериментальных результатов на основе исследований;
- окончательные исследование на основе математической и современной статистики;
- сравнение результатов с данными приведенной в литературе, и их соответствие;
- достоверности установленных теоретических закономерностей и основных выводов диссертационной работе с основами органической химии.

Полученные данные были предоставлены и обоснованы современными физико-химическими методами исследования, статистической обработкой результатов.

Контроль за чистотой исходных соединений и индивидуальностью выделенных продуктов реакций проводился методом ГЖХ, а также хроматографированием на пластинках с незакрепленным тонким слоем окиси алюминия (III ст. активности) и на пластинках Silufol-254. ГЖХ-анализ (кроме ртутьорганических соединений) проводился на приборе "Цвет-104" и "ЛХМ-8МД", длина колонки 3 м, диаметр 4 мм неподвижная фаза 5% силоксановый эластомер 8Е-30, на хроматоне М-АW-DMCS, газ-носитель-гелий. Скорость подачи газа и температура анализа варьировались в зависимости от природы анализируемых соединений.

Спектры ПМР полученных в работе соединений сняты на приборах Varian N-60", "Bruker AM-360", Varian XL-400" с рабочими частотами 60,360 и 400 МГц, соответственно, стандарт (внутренний или внешний)- ГМДС и ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C получены на приборе " Varian FT-80A" с рабочей частотой 20 МГц. Спектры ИК измеряли на приборах UR -20 и ИЛС-22 в вазелиновом масле или в пленке. Разделение смесей ртути органических соединений и очистку последних проводили с использованием водной кремневой кислоты. Элюенты: хлористый метилен, хлороформ или четыреххлористый углерод.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности:

Диссертация соответствует нескольким пунктам паспорта специальности 02.00.03 – «Органическая химия»: По п.1. Изучение строения и свойств органических соединений с помощью химических, физико-химических, физических методов исследования и теоретических расчетов. - глава 2.3.; По п.2. Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений. Теоретическое описание взаимосвязей между строением, свойствами и реакционной способностью органических соединений - главы 1.2.; По п. 3. Открытие новых реакций органических соединений и методы их исследования - глава 2.3.; По п. 6. Промышленная органическая химия и научные основы технологии органического синтеза - гл. 2.3.

Личный вклад соискателя, научной степени исследования: включает в себя поиск, анализ и обобщение научных данных по возможности функционализации аддуктов реакции меркурирование арилциклопропанов и их превращения во фторсульфоновой кислоте, формулировка цели и задач исследования, разработка подходов к их решению, проведение интерпретации и обобщения полученных результатов, формулировании выводов. Все включенные в диссертацию результаты, получены автором либо самостоятельно, либо при его непосредственном участии на всех этапах исследования: проведении синтезов, обработке результатов, доказательстве структуры соединений, написании и оформлении публикаций,

апробации результатов работы на международных, республиканских и вузовских конференциях.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 59 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в базу данных Scopus и Web of Science, 20 статей в журналах рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Президенте Республики Таджикистан; 32 научных работ, опубликованных в материалах международных и республиканских конференциях и симпозиумов, защищены 2 малых патентов. Имеются акт биологического испытания транс-1,2-Бис(1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазопин-2-он-5-ил)циклобутана и акт об изучении аллергенных свойств 3-бром-1-(2-нитрозофенил)пропан-1-он (доклиническое исследование)

Несмотря на большой и многоплановый объем диссертационных работ, выполненных на высоком научно-экспериментальном уровне, необходимо отметить несколько соображений:

1. Сложность механистических схем. В работе приведён ряд многостадийных механизмов, в частности, при взаимодействии меркур сольвоаддуктов с сильными кислотами. Желательно было бы более наглядно систематизировать эти схемы (например, в виде обобщающих рисунков или сравнительных таблиц), чтобы исключить возможные затруднения у читателя.

2. Выбор условий реакции. Указано, что изменения растворителя (уксусная кислота, муравьиная кислота, метанол) сильно влияют на направление и стереохимическую результативность реакции меркурирования. В диссертации этот вопрос достаточно объёмен, однако следовало бы ещё чётче прописать логику выбора конкретных комбинаций «соль Hg(II) – растворитель» и дать более явное сравнение выходов селективностей на одном графике или сводной таблице.

3. Идентификация металлированных соединений. Автор при помощи спектров ЯМР ^1H и ^{13}C убедительно доказывает строение продуктов, однако в случае металлоорганических производных иногда возникает необходимость

в дополнительных подтверждениях (например, элементный анализ на Hg, рентгеноструктурный анализ). Следовало бы уточнить, в каких случаях такие методы были использованы и какие данные они показали.

4. Стабильность промежуточных ионов. В ряде мест автор пишет о сравнительно высокой устойчивости циклических ионов типа бензизоксазолиния в сильноокислой среде. Хотелось бы видеть более детальное обсуждение факторов, определяющих эту устойчивость (резонансная стабилизация, влияние заместителей и т. д.).

5. Методы очистки ртути содержащих продуктов. В диссертации кратко отмечено, что для очистки таких соединений применяются колонки с водной кремниевой кислотой и элюенты в виде хлорсодержащих растворителей. Но не вполне ясно, как решались вопросы потенциальной токсичности и утилизации этих ртутиорганических отходов. Пожелательней было бы прописать рекомендации по безопасному обращению с реакционными смесями и отходами.

6. Область применения синтезированных соединений. Автор указывает на возможность дальнейшего использования полученных бенз[с]изоксазолов и бенздиазепинов в синтезе биологически активных веществ. Желательно было бы чуть подробнее осветить конкретные примеры: есть ли предварительные данные по биологической активности или возможно ли модифицировать полученные соединения для увеличения их лекарственного потенциала.

Диссертация Гулова Тоира Ёровича на тему «Меркурирование арилциклопропанов и возможности функционализации аддуктов реакции: методы получения и их превращения во фторсульфоновой кислоте», с ее содержанием, решением задач, подробными обсуждениями и глубокими выводами представляет собой полную научную диссертацию, полностью завершённое исследование. Научные статьи, опубликованные исследователем, отражают содержание и основное положение диссертации.

