

ВАЗОРАТИ ТАНДУРУСТӢ ВА
ҲИФЗИ ИҚТИМОИИ АҲОЛИИ
ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

МУАССИСАИ ДАВЛАТИИ
ТАЪЛИМИИ «ДОНИШГОҲИ
ДАВЛАТИИ ТИББИИ
ТОҶИКИСТОН БА НОМИ
АБУАЛИ ИБНИ СИНО»



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

734026, г. Душанбе, улица Сино, 29-31; Тел.: (+992) 372353496; Факс: 2243687; E-mail: info@tajimedun.tj; Web Site: www.tajimedun.tj

« 16 » 04 с/г. 20 25, № 01/1575-1

ш/г. Душанбе

« УТВЕРЖДАЮ »

Ректор ГОУ «Таджикский государственный
медицинский университет имени Абуали ибни Сино»,

д.м.н., профессор  Мухиддин Н.Д.

« _____ » 2025 г.

О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу Гулова Тоира Ёровича на тему: «Меркурирование арилциклопропанов и возможности функционализации аддуктов реакции: методы получения и их превращения во фторсульфоновой кислоте», на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационную работу Гулова Тоира Ёровича на тему: «Меркурирование арилциклопропанов и возможности функционализации аддуктов реакции: методы получения и их превращения во фторсульфоновой кислоте» представленная на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, выполнена на кафедре органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета имени Садриддина Айни.

Диссертационная работа является научно-квалификационной работой, в которой содержатся результаты серии экспериментального исследования

по синтезу 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.

Диссертационная работа Гулова Т.Ё. посвящена разработке новых условий сольвомеркурирования арилциклопропанов, позволяющих синтезировать меркур сольвоаддукты из субстратов, содержащих электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре и в малом цикле. Впервые систематически изучена реакция 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. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного реакциям раскрытия трехчленного цикла под действием солей ртути (глава 1), экспериментальной части (глава 2), обсуждения результатов собственных исследований (глава 3), выводов, библиографии. Материалы диссертации изложены на 300 страницах машино-писного текста, включая 15 рисунка и 31 таблиц, 108 схем а также список цитируемой литературы из 350 наименований.

Работа охватывает широкие спектр вопросов связанных с методами синтеза, установления структуры и динамических процессов и биологической активности, полученных соединений.

Во введении приведена актуальность работы, цели и задачи исследования, методы исследования и приборы. Также отражена новизна диссертации, практическая значимость и внедрение результатов исследования. Основные положения выносимые на защиту. Перечислены научные конференции, на которых апробировались результаты работы.

В первой главе приводятся литературные данные по синтезу и превращении продуктов реакции взаимодействия солей ртути с моно и

дизамещенными фенилциклопропанами, внутримолекулярные превращения и возможности функционализации образующихся сольвоаддуктов реакции, а также данные о циклических ионах из *o*-нитрозамещенных бензолов и их превращения

Во второй главе приведена характеристика исходных веществ, методы исследования, методы синтеза и превращение новых γ -меркурированных спиртов и их эфиров в среде сильных кислот, возможности синтеза функциональных производных аддуктов реакции и их трансформация во фторсульфоновой кислоте.

В третьей главе приведены результаты проведенных исследований по реакционной способности арилциклопропанов к действию солей ртути в гидроксилсодержащих растворителях, стереохимии и механизму реакции оксимеркурирования, возможности функционализации аддуктов реакции и их превращения во фторсульфоновой кислоте, использование 2-нитрозопропиофенонов в синтезе труднодоступных *ortho*-нитрозо-пропиофенонов, 3-винилбенз[с] изоксазолов, 1,2-бис-(бенз[с]изоксазолил-3)циклобутанов и 1,4-бенздиазепинонов-2 на основе 2-нитрофенилциклопропанов.

Актуальность диссертационной работы связана с исследованием реакционной способности функционально замещенных арилциклопропанов. Наиболее важными и практически ценными из найденных превращений является трансформация функционально замещенных арилциклопропанов под действием кислот непосредственно в азотсодержащие и кислородсодержащие гетероциклические соединения и новизна полученных результатов не вызывают сомнения. В результате проведенных исследований автору удалось не только разработать эффективные методы получения новых производных основополагающих в превращениях *ortho*-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 *ortho*-положении функциональной группы участвовать во

внутримолекулярной нуклеофильной стабилизации образовавшегося карбокатиона.

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечена широким использованием ИК-, ^1H , ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и других физико-химических методов.

Из сформулированных автором положений научной новизны весьма важным представляется: установление особенности и закономерности реакции меркурирования арилированных циклопропанов, ее протекания и определены границы её использования в органическом синтезе, найдены новые эффективные системы сольвомеркурирования арилциклопропанов «ацетат ртути + муравьиная кислота» или нитрат ртути + уксусная кислота обладают важными преимуществами перед использовавшимся до сих пор системами сольвомеркурирования, 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.

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. Автором показано, что взаимодействие о-нитрофенилциклопропанов с меркурацетатом в муравьиной кислоте протекает по двум направлениям. 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 -меркурозамещенные 2-нитропропиофеноны. Впервые из соответствующих сольвоаддуктов 2-нитрофенилциклопропанов под действием

сильных кислот (H_2SO_4 , HFSO_3) синтезированы соли N-оксо-2,1-бензизоксазолина, содержащие ртутный остаток в своем составе.

Цель работы состояла в изучении и совершенствовании 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 которые иными путями представляется весьма сложным. Особое внимание уделялось возможности функционализации аддуктов реакции меркурирования арилциклопропанов и изучению их реакционной способности в кислотно-катализируемых реакциях с использованием нитрозирующих реагентов.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- 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 полифункционализованных металлоорганических соединений;
- изучение взаимодействий донорно - акцепторных бензилциклопропанов с азотистой кислотой и выяснение возможностей 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 неметаллизированные 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 фторсульфоновою кислоте;
- использование 2-нитрозопропиофенонов в синтезе 1,4-бенздиазепинонов-2
- поиск путей практического применения новых синтезированных полифункциональных производных аддуктов сольвомеркурирования *орто*-нитрозамещенных арилциклопропанов.

Научная новизна:

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

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 использовавшимся до сих пор системами сольво-меркурирования: реакции с их использованием протекают значительно быстрее и с более высокими выходами.

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.

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.

Показано, что взаимодействие о-нитрофенилциклопропанов с меркурацетатом в муравьиной кислоте протекает по двум направлениям: основное 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.

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.

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.

Практическая ценность диссертационной работы.

Разработаны новые условия сольво меркурирования арилциклопропанов, позволяющих синтезировать меркур сольвоаддукты из субстратов, содержащих электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре и в малом цикле. Впервые систематически изучена реакция 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-бензоксазиния.

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 аниотропное 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.

На основе аддуктов сольвомеркурирования орто-нитрофенилциклопропанов в муравьиной кислоте, разработаны новые методы синтеза труднодоступных бенз[с]изоксазолов, орто-ациланлинов, 1,4-бензодиазепинонов - важных полупродуктов для тонкого органического синтеза и для получения биологически активных соединений.

Разработан общий универсальный подход к получению, очистке, определению стереохимических параметров большого ряда винилбенз[с]изоксазолов и бенз[с]изоксазолилциклобутанов, которые могут найти практическое применение.

Основные положения, выносимые на защиту.

- результаты систематического исследования реакции оксимеркурирования замещенных арил и бензилциклопропанов солями ртути в муравьиной кислоте. Реакционная способность и стереохимия реакции;
- данные о получении гетероциклических ионов из 1-метил-2-(2-нитрофенил)-3-хлормеркур-1-формилоксипропанов;

- кислотно-катализируемые превращения меркур сольвоаддуктов 2-нитробензилциклопропана. Первые стабильные металлированные ионы 3,4-дигидро-N-оксо-2,1-бензоксазиния;
- возможности функционализации аддуктов реакции меркурирования арилциклопропанов;
- синтез арилированных производных 3-бромпропанолов реакцией галогендемеркурированием меркур сольвоаддуктов, которых весьма сложно синтезировать другими методами;
- аниотропные превращения 1-(2-нитрофенил)-3-бромпропанолов и их сложных эфиров во фторсульфоновой кислоте и как следствие, возникновение смеси пяти и шестизвенных циклических фторсульфонатов, соотношение которых определяет термодинамика изомерных переходов указанных ионов.
- использование 2-нитропропиофенонов в синтезе 1,4-бенздиазепинонов-2
- кислотно-катализируемая циклизация β -хлормеркур-2-нитропропиофенонов как метод синтеза полизамещенных бенз[с]изоксазолов, содержащих металлорганическую функцию в боковой цепи.
- восстановительное дезоксидирование и кислотно-катализируемая циклизация β -замещенных 2-нитропропиофенонов как эффективный метод синтеза бенз[с]изоксазолов, представляющих интерес как в качестве объектов для биологических исследований, так и в качестве полупродуктов для тонкого органического синтеза.
- высокая стереоселективность [2+2]-циклоприсоединения в ряду 3-винилбенз[с] изоксазолов в синтезе 1,2-бисгетероциклилциклобутанов
- синтез 1,4-бенздиазепинонов-2 на основе 1,2-бисгетероциклилциклобутанов.

Результаты этой части исследования показывают, что меркур сольвоаддукты 2-нитрофенил-циклопропанов, легко получаемые, по реакции Левиной, являются удобными синтонами для получения весьма труднодоступных арил- и гетарилциклобутанов, химические и биологические свойства которых, без сомнения, могут представлять большой интерес.

Достоверность и обоснованность полученных результатов.

Достоверность результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных, встречными синтезами, а также методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии.

По материалам диссертации опубликовано 60 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в базу данных Scopus Web of Science, 20 статей в журналах рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Президенте Республики Таджикистан; 35 научных работ, опубликованных в материалах международных и республиканских конференциях и симпозиумов, защищены 2 малых патента. Имеется 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).

Личный вклад автора. Диссертация представляет собой результаты исследований, выполненных автором, включающих разработки способов синтеза и экспериментов, описанных в диссертации соединений, обработке и анализе экспериментального материала, формулировании выводов работы, подготовке публикаций и апробации материалов работы.

Данные, полученные соискателем, являются новыми и завершенными, выводы сформулированы аргументировано. Основные положения диссертационной работы отражены в автореферате, а опубликованные труды, действительно, отражают основное содержание диссертации.

Гулов Т.Ё. провел большой объем работы, результаты имеют как теоретическое, так практическое значение. Данные, полученные автором, без сомнения, составляют определенный вклад в органическую химию.

Автореферат диссертации написан научным языком и хорошо читается.

По работе имеются следующие замечание:

1. Автор мало уделял внимания на раскрытие механизма протекающих реакций, т.к. это необходимо для разъяснения состава и строения полученных веществ.

2. Обзор литературы занимает значительный объём по отношению ко всей диссертации и поэтому желательно сократить его.
3. Приведён очень большой список литературы из 350 источников. Желательно его сократить.
4. Экспериментальная часть диссертации описана очень сжато. Приведение методики синтеза значительно бы усилило эту часть работы.
5. В диссертации встречаются грамматические и стилистические ошибки в тексте. Кроме того, встречаются неточности в написании химических формул и реакций.
6. Желательно в приложении добавить акт о внедрении в учебный процесс.

Высказанные замечания не снижают общей высокой положительной оценки диссертационной работы. Выполненная работа представляет собой законченное квалифицированное научное исследование. Достоверность результатов работы обеспечена применением совокупности современных физико-химических методов исследования. Выводы базируются на полученных диссертантом экспериментальных данных и аргументировано обоснованы.

Таким образом, диссертационная работа Гулова Тоира Ёровича является научно-квалифицированной работой, в которой содержится экспериментальные и теоретические результаты для решения важной научно-практической проблемы, вносящей существенный вклад в развитие органической химии.

Заключение

Диссертационную работу Гулова Тоира Ёровича на тему: «Меркурирование арилциклопропанов и возможности функционализации аддуктов реакции: методы получения и их превращения во фторсульфоновой кислоте» представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия выполнена на высоком научном уровне, в рамках поставленных задач является законченной научно-квалифицированной работой, а полученные результаты, без сомнения,

достоверны. В целом, диссертационная работа Гулова Т.Ё. является значимым научным достижением, существенным вкладом в органическую химию гетероциклических соединений, надёжной научной основой для разработки новых способов синтеза труднодоступных гетероциклических соединений на основе 2-нитрофенил, 2-ациламинофенил, 2-аминофенилциклопропанов а так же β -замещённых пропиофенонов и изучить возможность их превращения в соответствующие гетероциклические соединения.

Диссертационная работа Гулова Тоира Ёровича на тему: «Меркурирование арилциклопропанов и возможности функционализации аддуктов реакции: методы получения и их превращения во фторсульфоновой кислоте», соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденном Постановлением Республики Таджикистан от 30 июня 2021 г. №267 предъявляемым к докторским диссертациям. Содержание диссертации соответствует паспорту 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 взаимосвязи 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

В целом рассматриваемой диссертационной работе можно дать высокую положительную оценку. Задачи, поставленные в работе полностью успешно решены. Работу можно считать завершённым научным исследованием, а её автор заслуживает присуждение ей учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

Отзыв заслушан и утвержден на расширенном заседании кафедры биоорганической и физколлоидной химии Государственное образовательное учреждение «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» (протокол №15 от «08» 04 2025).

Заведующий кафедрой
биоорганической и физколлоидной
химии, к.п.н., доцент



Киматзода Р.С.

Доктор химических наук, профессор
кафедры биоорганической и физколлоидной
химии Государственное образовательное
учреждение «Таджикский государственный
медицинский университет имени

Абуали ибни Сино» по специальности

1.4.3-органическая химия



Файзилов И.У.

Секретарь заседаний кафедры,
к.х.н., доцент



Матвеев В.М.

Адрес: 734026, г. Душанбе, р. Сино, ул. Сино 29-31, 10.

Тел: +992(372) 235-34-96, 446-600-39-77 E-mail.: info@tajmedun.tj, tajmedun.tj

Имзои/подпись	Киматзода Р.С.
	Файзилов И.У.
	Матвеев В.М.
ТАСДИҚ МЕНАМОЯМ/ЗАВЕРЯЮ	
САРДОРИ БАХШИ КАДРИИ РРК/	
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ УРК	
“ 08 ” 04	20/25/2