

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ
им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИНЭОС РАН)**

ул. Вавилова., д.28, стр. 1, Москва, 119334
Тел. (499) 135-92-02
Телефакс (499) 135-50-85
E-mail: larina@ineos.ac.ru
<https://ineos.ac.ru>
ОКПО 02698683, ОГРН 1027739900264,
ИНН/КПП 7736026603/773601001

Председателю диссертационного совета
Д 24.1.092.01 по химическим наукам на
базе федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
«Институт органической химии им. Н.Д.
Зелинского Российской академии наук»
Академику РАН, доктору химических
наук
М.П. Егорову

22.11.22 № 1244-2115

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии Наук выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе Чаплыгина Даниила Александровича на тему «Конструирование азотсодержащих гетероциклических систем на основе реакций раскрытия фуроксанового и функционализации тетразольного цикла», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия и представить официальный отзыв.

Подтверждаем, что соискатель ученой степени и его научный руководитель не работают в ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова. Соискатель ученой степени также не является руководителем или работником организации – заказчика или исполнителем (соисполнителем) по научно-исследовательским работам, которые ведутся в ИНЭОС.

Отзыв ведущей организации на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Чаплыгина Д.А. будет направлен в диссертационный совет не позднее чем за 15 дней до дня защиты диссертации.

Сведения, необходимые для внесения информации о ведущей организации в автореферат диссертации и для размещения на сайте ФГБУБН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», прилагается.

Руководитель организации,

Директор Федерального государственного

бюджетного учреждения науки

Института элементоорганических соединений

им. А.Н. Несмеянова РАН,

ч. -к. РАН, д.х.н.



/ Трифонов А.А./

Сведения о ведущей организации

по диссертационной работе Чаплыгина Даниила Александровича, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему: «Конструирование азотсодержащих гетероциклических систем на основе реакции раскрытия фуроксанового и функционализациитетразольного цикла», по научной специальности 1.4.3 – органическая химия

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии Наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН
Ведомственная принадлежность	Министерство просвещения Российской Федерации
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Трифонов Александр Анатольевич, директор, доктор химических наук, член-корреспондент РАН
Фамилия, имя, отчество, Лица, заверившего согласие Ведущей организации (ученая степень, ученое звание, должность)	Трифонов Александр Анатольевич, директор, доктор химических наук, член-корреспондент РАН
Наименование подразделения	Лаборатория тонкого органического синтеза
Почтовый индекс, адрес организации	119334, Москва, улица Вавилова., д.28, стр. 1.
Веб-сайт	https://ineos.ac.ru
Телефон	(499) 135-92-02
Адрес электронной почты	larina@ineos.ac.ru

Список основных публикаций сотрудников организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет

1. Cherepanov I.A., Shevaldina E.V., Lapshin D.A., Spiridonov Yu.Ya., Abubikerov V.A., Moiseev S.K. 4-Lithiosydnone imines: generation and stability. Plant growth regulating activity of 4-hydroxymethyl derivatives of sydnone imines. // J. Organometal. Chem. – 2021. – V. 943. – 121841.
2. Cherepanov I.A., Moiseev S.K. Recent developments in the chemistry of sydnones and

- sydnone imines. // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2020. – V. 131. – P. 49-164.
3. Sandulenko I.V., Ambartsumyan A.A., Moiseev S.K. Fluorinated and [¹⁸F]fluorinated morphinan based opioid ligands. // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V.18. – No. 29. – P. 5533-5557.
 4. Samarskaya A.S., Cherepanov I.A., Godovikov I.A., Dmitrienko A.O., Moiseev S.K., Kalinin V.N., Hey-Hawkins E. Synthesis of N₆-phosphorylated sydnone imines and their functionalization via 4-Li derivatives. Novel bicyclic sydnone imines. // *Tetrahedron.* – 2018. – V. 74. – P. 2693-2702.
 5. Cherepanov I.A., Samarskaya A.S., Godovikov I.A., Lyssenko K.A., Pankratova A.A., Kalinin V.N. N₆-tert-Butoxycarbonyl derivatives of sydnone imines: Preparation and synthetic use. // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – P. 727-729.
 6. Koldobskii A.B., Shilova O.S., Solodova E.V., Verteletskii P.V., Godovikov I.A., Kalinin V.N. Synthesis of novel α,β-unsaturated trifluoromethylketones with cyclobutene structure and their use for the preparation of bicyclic trifluoromethylated pyrroles. // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 207. – P. 7-11.
 7. Ol'shevskaya V.A., Alpatova V.M., Konovalova N.V., Kononova E.G., Borisov Y.A., Rys E.G., Kolotova E.S., Shtil A.A. Synthesis of sulfonamide derivatives of carboranyl porphyrins based on 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin and mercaptocarboranes. // *Macroheterocycles.* – 2018. – V. 3. – P. 251-256.
 8. Черепанов И.А., Спиридонов Ю.Я., Чичварина О.А., Самарская А.С., Пономарев А.Б., Моисеев С.К. Ростстимулирующая активность производных сиднонимина. // *Агрoхимия.* – 2018. – С. 50-55.
 9. Ol'shevskaya V.A., Makarenkov A.V., Borisov Y.A., Ananyev I.V., Kononova E.G., Kalinin V.N., Ponomaryov A.B. CAN catalysis and click chemistry routes in the synthesis of carborane-containing ferrocenes. // *Polyhedron.* – 2018. – V. 141. – P. 181-190.
 10. Olshevskaya V.A., Zaitsev A.V., Shtil A.A. Carborane Derivatives of Porphyrins and Chlorins for Photodynamic and Boron Neutron Capture Therapies. // In: *Boron-Based Compounds: Potential and Emerging Applications in Medicine.* – E. Hey-Hawkins, C. ViñasTeixidor (Eds.). – Wiley - 2018. – 470 pp.

Директор ИНЭОС РАН

д.х.н. Трифонов Александр Анатольевич

тел. (499) 135-61-66

e-mail trif@iomc.ras.ru

Свидетельство
 Главный секретарь ИИИОС РАН,
 к.х.н. Туляков Е.И.



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки
Института элементоорганических соединений им.
А.Н. Несмеянова Российской академии наук,
член-корреспондент РАН,
доктор химических наук


А. А. Трифонов

« ___ » ноября 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации,

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
(119334 Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, тел. 8 (499) 135-61-66,
E-mail: larina@ineos.ac.ru, www.ineos.ac.ru)

на диссертационную работу Чаплыгина Даниила Александровича
на тему: «Конструирование азотсодержащих гетероциклических систем на основе реакции раскрытия фуроксанового и функционализации тетразольного цикла»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – органическая химия (химические науки)

Актуальность темы исследования. Поиск новых путей синтеза гетероциклических соединений уже в течение многих десятилетий является одним из важнейших приоритетов органического синтеза. Среди других многочисленных классов гетероциклов важное место занимают гетероциклы изоксазольного ряда, включая фуразаны и фуроксаны, среди которых обнаруживаются соединения, проявляющие широкий спектр разнообразной биологической активности. До сих пор, однако, методы синтеза данных соединений оставались ограниченными несколькими основными подходами, главный из которых заключается в галогенировании оксимов альдегидов по азометиновому атому углерода с последующей обработкой хлороксимов основанием, что приводит к образованию нитрилоксидов. Последние являются активными 1,3-диполями и вступают в реакции [3+2]-циклоприсоединения с различными этиленовыми и ацетиленовыми диполярофилами с образованием замещенных изоксазолов и изоксазолинов. Хотя этот метод довольно широко применяется, главным его ограничением является невозможность получения многих фуразанов и фуроксанов, и тем

более, он не позволяет проводить дальнейшую функционализацию уже полученных гетероциклов. Первая часть диссертационной работы Чаплыгина Д.А. посвящена как раз разработке новых методов генерации нестойких нитрилоксидов и их перехвату азотистыми, сернистыми и углеродными нуклеофилами с дальнейшей циклизацией продуктов присоединения в дизамещенные фуроксаны. Другим, еще более перспективным методом фиксации нитрилоксидов являются их реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения, присоединения, открывающие доступ к широкому кругу полизамещенных изоксазолов и изоксазолинов. Вторая часть работы посвящена синтезу и реакциям функционализации тетразолов в качестве новых высокоэнергетических материалов. В этом же разделе тщательно изучены устойчивость, энтальпия образования и другие физико-химические свойства этих веществ. Гетероциклы, полученные в обеих частях работы, представляют большой теоретический и прикладной интерес в различных областях химии, медицины и сельского хозяйства, что, несомненно, и обуславливает высокую актуальность данного исследования.

Структура работы, ее основные результаты, оценка их научной новизны и практическая значимость. Представленная автором диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК и имеет традиционную структуру, включающую введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть и список литературы. Во введении автор убедительно доказывает актуальность темы работы, ее новизну и практическую значимость.

Литературный обзор читается с большим интересом и подробно описывает способы генерации нитрилоксидов и их дальнейшие реакции с нуклеофилами различной природы, а также многочисленные реакции дипольного циклоприсоединения. Особое место уделено генерации нитрилоксидов из фуроксанов. Вторая часть литературного обзора посвящена имеющимся методам синтеза замещенных тетразолов, особенно тетразолов, содержащих нитрогруппы в боковых цепях. Тщательно рассмотрены также физические свойства этих веществ, такие как устойчивость к механическому воздействию, энтальпии образования и другие параметры.

Обсуждение результатов состоит из двух основных частей, в первой из которых автор сначала описывает окисление диоксимов монозамещенных гликсалей, приводящее к фуроксанам. Дальнейшая обработка последних основанием вызывает раскрытие гетероцикла и генерацию нитрилоксидного фрагмента, который, в свою очередь, перехватывается нуклеофилом или дипольрофилом. В качестве таких нуклеофилов диссертант использовал морфолин, пиперазин и его N-монозамещенные производные, диэтиламин, замещенные анилины, тиофенол в присутствии каталитических количеств

сильного основания, а в качестве С-нуклеофила- цианид-ион. Было установлено, что присоединение нуклеофилов различной природы по атому углерода нитрилоксида с отличными выходами дает дизамещенные диоксимы, которые без специального выделения диссертант подвергает окислительной циклизации, приводящей к дизамещенным фуроксанам. В работе проведен тщательный подбор окислителей, оптимальных для циклизации различных диоксимов. Так, при введении диалкиламинного фрагмента, лучшим циклизующим агентом оказался бром в соляной кислоте, тогда как тиофенольные производные лучше всего циклизуются тетраоксидом азота. Очень интересно протекает реакция в случае использования цианид-иона в качестве нуклеофила и основания. При этом первоначально образуются нестойкие 4-нитрозо-5-аминоизоксазолы, которые не удастся охарактеризовать традиционными спектральными методами. Однако автор показал, что они могут быть с препаративными выходами окислены м-хлорпербензойной кислотой до соответствующих устойчивых нитросоединений. Пользуясь таким общим подходом, Д.А. Чаплыгин синтезировал множество замещенных фуроксанов и изоксазолов, представляющих большой интерес для биологических испытаний. Еще более интересным превращением являются реакции циклоприсоединения нитрилоксидных интермедиатов к этиленовым и ацетиленовым диполярфилам, с образованием полизамещенных оксазолинов или оксазолов соответственно. В случае монозамещенных диполярфилов процесс всегда протекает региоселективно. Обнаружение данных реакций, по-видимому, является наиболее ярким достижением диссертационной работы.

Как и в литературном обзоре, во второй части работы диссертант исследует полинитрозамещенные тетразолы в качестве новых энергоемких соединений. Были модифицированы некоторые уже известные их методы получения, кроме того используя высокую N-N кислотность полученных тетразолов, автор синтезирует их соли, в качестве катиона в которых присутствуют ионы серебра, гуанидиния или различные аминотетразолиевые катионы. Далее подробно исследуется термостабильность полученных соединений, их чувствительность к удару и энтальпии образования.

В экспериментальной части подробно изложены методики получения всех описанных соединений, которые были охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии, некоторые соединения охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа. Очевидным достижением диссертационной работы также является разработка нескольких общих методик, каждая из которых довольно универсальна и описывает получение широкого круга родственных соединений.

Суммируя вышесказанное можно заключить, что **научная новизна и практическая значимость** не вызывает сомнения и заключается, во-первых, в разработке новых и улучшении уже известных методологий синтеза фуроксанов, во-вторых изучены новые реакции генерации нестойких нитрилоксидов и их перехвата различными азотистыми, сернистыми и углеродными нуклеофилами, приводящими к дизамещенным диоксимами, а в случае цианид-иона к азотистым гетероциклам. Обнаружена и оптимизирована повторная реакция окислительного замыкания замещенных оксимов в фуроксаны. Наиболее ярким практическим достижением диссертанта является серия реакций дипольного циклоприсоединения нитрилоксидов с различными диполярфилами, протекающая региоселективно и являющаяся источником множества полизамещенных оксазолов и оксазолинов. Также представляет интерес и глава, посвященная изучению новых нитротетразолов и их солей.

Обоснованность и достоверность выводов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Диссертационное исследование строго систематизировано, логично построено и доходчиво изложено. Полученные результаты представлены в виде четырех статей в отечественных и международных журналах и апробированы на шести научных конференциях. Автореферат читается с интересом и объективно отражает содержание диссертации.

По диссертационной работе Д.А. Чаплыгина имеется несколько замечаний

1. Автор утверждает (стр. 7 автореферата), что при окислительной циклизации диоксимов конфигурация последних напрямую влияет на положение N-оксидной группы в образующихся фуроксанах, и этот вывод представляется вполне логичным, упоминается также, что по литературным данным конформационная смесь диоксимов при окислении дает смесь изомерных фуроксанов. Однако при этом в тексте диссертации не обсуждается, почему окисляемые автором диоксими всегда имеют благоприятную для окисления конформацию и почему никогда не образуются изомерные фуроксаны, в которых N-оксидный фрагмент находится по соседству с заместителем R (общая схема 1, стр. 53 диссертации).
2. Все соединения серий 5 и 6, полученные диссертантом посредством диполярного циклоприсоединения представляют собой несимметричные оксими, в которых в сравнимых количествах (а возможно и в равновесии) должны находиться Z- и E-изомеры. Однако по данным ЯМР ^1H и особенно ЯМР ^{13}C (отсутствует удвоение сигналов) каждый из этих оксимов представляет собой единственный стереоизомер, не переходящий равновесно в другой. К сожалению, этот необычный факт не обсуждается автором.
3. В реакциях диполярного циклоприсоединения с участием нитрилоксидов и несимметричных этиленовых диполярфилов различной природы (производные акриловой кислоты, винилпиридин, стирол) всегда имеет место образование единственного региоизомера, несмотря на совершенно разные электронные

характеристики реагирующих алкенов. Этот весьма интересный факт диссертант тоже не обсуждает, хотя тут было бы желательно объяснить такую региоспецифичность процесса или дать литературные ссылки на подобные превращения с участием тех же диполярфилов.

4. С точки зрения ведущей организации недостатком работы является ее неоднородность, обусловленная присутствием главы по исследованию полинитротетразолов и их производных. Эту главу вполне можно было опустить без ущерба для основной темы исследования, немного расширив при этом, например, круг С-нуклеофилов, перехватываемых нитрилоксидами.

Однако все указанные выше замечания не носят принципиального характера и не влияют на высокий научный уровень диссертационного исследования Д. А. Чаплыгина. Полученные автором работы экспериментальные данные могут быть использованы при проведении научных исследований и чтении курсов лекций студентам и аспирантам на химических факультетах Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского, Санкт-Петербургского государственного университета, в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН.

Содержание диссертационной работы Д. А. Чаплыгина достаточно полно отражено в 4 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованном ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, и в 6 тезисах докладов на научных конференциях.

Автореферат адекватно отражает содержание диссертации; выводы, приведенные в автореферате и в тексте диссертации идентичны.

Заключение

Диссертационная работа Д. А. Чаплыгина «Конструирование азотсодержащих гетероциклических систем на основе реакции раскрытия фуросанового и функционализации тетразольного цикла», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия (химические науки), является законченной научно-квалификационной работой, выполненной в актуальном направлении науки, характеризуется высоким уровнем научной и практической значимости и вносит существенный вклад в развитие теории и практики органического синтеза, а также является ценным микробиологическим исследованием. Содержание диссертации соответствует паспорту научной

специальности 1.4.3 – органическая химия (п. 1 «выделение и очистка новых соединений», п. 2 «открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п. 7 «выявление закономерностей типа «структура – свойство», п. 10 «исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений»).

Диссертационная работа Д. А. Чаплыгина полностью удовлетворяет требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Чаплыгин Даниил Александрович, заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия (химические науки).

Отзыв на диссертационную работу Чаплыгина Даниила Александровича «Конструирование азотсодержащих гетероциклических систем на основе реакции раскрытия фуроксанового и функционализации тетразольного цикла», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия (химические науки) рассмотрен, обсужден и одобрен на заседании коллоквиума Лаборатории тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук 17 ноября 2022 года (протокол № 21).

Ведущий научный сотрудник
лаборатории тонкого органического синтеза
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук,
доктор химических наук,
119334 Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1,
телефон: 8-916-631-89-58
E-mail: andikineos@rambler.ru

 Колдобский Андрей Борисович

Подпись д.х.н. А.Б. Колдобского заверяю
Ученый секретарь ИНЭОС
им. А.Н. Несмеянова РАН, к.х.н.


 Е.Н. Гулакова