

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе член-корр. РАН Злотин С. Г. (председатель), д.х.н., проф. Вацадзе С.З., д.х.н., проф. Томилов Ю.В., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Ушакова Павла Юрьевича «Новые подходы к получению изоксазолинов на основе реакций [4+1]-аннелирования и их применение в стереоселективном синтезе пирролидинов и альдолей»**, (научный руководитель – д.х.н., проф. Сухоруков А.Ю.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.- органическая химия, установила:

Диссертационная работа Ушакова П.Ю. “Новые подходы к получению изоксазолинов на основе реакций [4+1]-аннелирования и их применение в стереоселективном синтезе пирролидинов и альдолей” посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. Изоксазолины представляют собой класс гетероциклических систем, содержащих в своем составе лабильную связь N-О. Данный структурный фрагмент нередко встречается в природных и фармакологически активных соединениях. Так, метанольный экстракт из губки *Suberea mollis*, найденной на побережье Красного моря, содержит спиро-сочлененный изоксазолин (+)-Субереамоллин А, проявляющий активность в ингибировании роста и миграции клеток рака молочной железы на наномолярном уровне. Из того же природного источника было выделено изоксазолиновое производное (+)-Аэротинин, которое также обладает выраженным цитотоксическим действием. Кроме того, представители ряда синтетических изоксазолинов также проявляют активность, например, являются коммерчески-доступными инсектицидами. Так, Афоксоланер,

Сароланер и Лотиланер активно используются как препараты для лечения педикулеза у животных.

С другой стороны, наличие в структуре изоксазолинов лабильной связи N-O позволяет реализовывать различные восстановительные трансформации. Так, изоксазолины используются как предшественники аминоспиртов и пирролидинонов. Кроме этого, в конце прошлого века была предложена синтетическая методология, которая использует восстановительное расщепление изоксазолинов до β -гидроксикетонов как альтернативу классической альдольной реакции. Данный подход получил название «изоксазолиновый путь к альдолям» («isoxazoline route to aldols») и часто используется в синтезе природных и биологически активных соединений. Так, начиная с 1980-х годов с его помощью было осуществлено более ста полных синтезов природных соединений.

Исходя из вышесказанного, можно утверждать, что изоксазолины успешно зарекомендовали себя как эффективная платформа для дизайна фармакологических субстанций, а также как удобные синтетические интермедиаты в полном синтезе. В связи с этим, развитие методов сборки данного гетероциклического ядра с новыми типами замещения является актуальной задачей для синтетической органической химии. В данной диссертационной работе будет исследован путь, который использует реакции [4+1]-аннелирования N,O-содержащих гетеродиенов (нитрозо и нитроалкенов).

Научная новизна и практическая значимость работы. На данный момент основным методом сборки изоксазолинового ядра является реакция [3+2]-циклоприсоединения нитрил-оксидов к замещенным алкенам. Диполи, используемые в данном превращении, могут быть легко получены из соответствующих галоген-оксимов путем отщепления молекулы HNaI или по реакции дегидратации первичных алифатических нитросоединений действием арилизоцианатов (реакция Мукаямы). Однако, эти реакции характеризуются низкой региоселективностью в случае несимметричных 1,2-дизамещенных диполярфилов.

Эта проблема может быть решена при переходе от реакций [3+2]-циклоприсоединения к процессам [4+1]-аннелирования. В данной диссертационной работе мы предлагаем использовать нитрозоалкены в качестве A_4 -компоненты, а в роли моноуглеродной частицы (A_1 -синтон) – легкодоступные сульфониевые илиды. Кроме этого, в данный процесс могут быть также вовлечены нитроалкены – структурно-близкие к нитрозоалкенам A_4 -синтоны. В случае нитроалкенов продуктами реакции будут изоксазолин N-оксиды, которые могут быть переведены в целевые изоксазолины. До настоящей работы имелись лишь единичные примеры использования стратегии [4+1]-аннелирования в синтезе изоксазолинов, а систематические исследования отсутствовали. При этом, очевидно, что развитие этой химии и разработка новых методов позволит качественно расширить круг доступных изоксазолиновых продуктов. Все это показывает большую степень научной новизны представляемой работы, а также подтверждает ее практическую значимость.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters).

Личный вклад соискателя состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, а также доказательстве их строения с помощью физико-химических и спектральных методов анализа. Соискатель осуществлял

написание 5 из 7 представленных статей, а также составление для них сопроводительных материалов.

Опубликованные материалы и автореферат полностью отражают основное содержание работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 12 публикаций. Из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 5 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа “Новые подходы к получению изоксазолинов на основе реакций [4+1]-аннелирования и их применение в стереоселективном синтезе пирролидинов и альдолей” Ушакова П.Ю. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Ушакова П.Ю. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (к.х.н., Михайлов А.А., ИБХ РАН и д.х.н., проф. Аверина Е.Б., химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова) и ведущая организация (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени

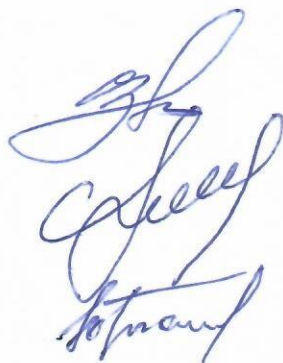
Патриса Лумумбы») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Ушакова П.Ю. по теме “Новые подходы к получению изоксазолинов на основе реакций [4+1]-аннелирования и их применение в стереоселективном синтезе пирролидинов и альдолей” принято 4 июня 2025 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

член-корр. РАН Злотин С. Г.

д.х.н., проф. Вацадзе С.З.

д.х.н., проф. Томилов Ю. В.



Подписи член-корр. РАН Злотина С. Г., д.х.н., проф. Вацадзе С.З., д.х.н., проф. Томилова Ю. В. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И. К. Коршевец

4 июня 2025

