ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета Д 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. Томилов Ю. В. (председатель), д.х.н. Сухоруков А. Ю., д.х.н. Баранин С. В., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации Быстрова Дмитрия Михайловича «Новые методы функционализации аминогетарен-*N*-оксидов» (научный руководитель – д.х.н. Ферштат Л. Л.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, установила:

Диссертационная работа Быстрова Д. М. «Новые методы функционализации аминогетарен-*N*-оксидов» вносит весомый вклад в развитие органической химии и посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной органической и медицинской химии. В ряду гетероциклов особое место занимают полиазоткислородные системы, поскольку такие соединения обладают ценным набором свойств, определяющих их применение в различных наукоемких областях, включая медицину, материаловедение и т.д.

Для дальнейшего улучшения функциональных свойств материалов, полученных на основе полиазоткислородных гетероциклов, часто требуется тонкая подстройка их молекулярной структуры. Зачастую введение *N*-оксидного фрагмента положительно сказывается на свойствах целевых гетероциклических систем, что делает данную стратегию крайне привлекательной. В случае аминогетарен-*N*-оксидов, введение *N*-оксидного фрагмента дополнительно открывает возможность образования внутри- и межмолекулярных водородных связей, поскольку аминогруппа служит эффективным донором, а *N*-оксидный фрагмент – акцептором водородной связи. Такие структурные особенности крайне востребованы в медицинской химии, поскольку дополнительные водородные связи позволяют лекарственному препарату более эффективно взаимодействовать с рецептором-мишенью, что улучшает фармакологический профиль препарата. Кроме того, известно, что энергоемкие материалы, способные к образованию водородных связей, зачастую имеют повышенную термическую стабильность и плотность, что определяет их более высокие детонационные параметры.

Примерами функциональных *N*-оксидных производных аминогетаренов являются перспективные термостабильные энергоемкие соединения LAX-112 и LLM-105, а также

препарат Миноксидил™, который применяется в лечении алопеции. Тем не менее, к настоящему моменту свойства и реакционная способность различных аминогетарен-*N*-оксидов мало изучены. Таким образом, разработка методов направленной функционализации данных соединений является актуальной.

Цель работы. Целью настоящей диссертационной работы является разработка новых, простых, удобных и эффективных методов направленной функционализации аминогетарен-*N*-оксидов для синтеза новых фармакологически ориентированных и энергоемких структур.

Для выполнения поставленной в работе цели необходимо было решить следующие основные задачи:

1. Исследовать взаимодействие структурно разнородных пяти- и шестичленных аминогетарен-*N*-оксидов с различными С1-электрофильными реагентами.
2. Разработать метод синтеза фармакологически ориентированных *N*-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов на основе трансформаций (1,2,5-оксадиазолил)диазониевых солей.
3. Разработать метод конструирования новых гибридных энергоемких структур, объединяющих в своем составе 3-аминотетразинди-*N*-оксидный и гидрокситетразольный фрагменты.
4. Исследовать границы применимости разрабатываемых синтетических методологий и оценить практически значимые физико-химические свойства некоторых синтезированных соединений.

Научная новизна

Разработаны новые подходы к селективным трансформациям пяти- и шестичленных аминогетарен-*N*-оксидов различных классов. В частности, осуществлена новая внутримолекулярная перегруппировка фуроксанилиминоэфиров в фуразанилкарбаматы, катализируемая цианид-анионом и проходящая с переносом атома кислорода. Аналогичная трансформация аминоазин-*N*-оксидов протекает при их взаимодействии с триметилортоформиатом в однореакторном режиме при катализе кислотами Льюиса.

Реализован однореакторный метод синтеза ранее неизвестных фармакологически ориентированных *N*-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов, представляющий собой каскад реакций диазотирования исходных амино-1,2,5-оксадиазолов, восстановления сгенерированных диазониевых солей и конденсации образующихся гидразинов с карбонильными соединениями.

Разработан метод конструирования высокоазотных солей диоксида 5-(6-аминотетразин-3-ил)-1-гидрокситетразола на основе последовательных трансформаций 3-амино-6-цианотетразина, для которого также был успешно реализован новый малостадийный метод синтеза из доступного 3,6-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина.

Практическая значимость

Осуществлен новый, более простой метод синтеза ингибитора сигнального белка STAT3 (signal transducer and activator of transcription) из класса уреидофуразанов с использованием в качестве ключевой стадии внутримолекулярной перегруппировки фуроксанилиминоэфиров в фуразанилкарбаматы.

Предложено использование диметилформамидиновой группы в качестве защитной в щелочных и слабокислых условиях для аминной компоненты в случае обширного ряда α-аминоазин-*N*-оксидов.

Определены ключевые физико-химические и специальные свойства впервые синтезированных в работе высокоазотных солей диоксида 5-(6-аминотетразин-3-ил)-1-гидрокситетразола, что позволяет рекомендовать эти соединения для дальнейшего исследования в качестве возможных компонентов энергоемких составов.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработка методов функционализации α-аминогетарен-*N*-оксидов на основе их взаимодействия с С1-электрофилами.
2. Разработка метода синтеза ранее неизвестных фармакологически ориентированных *N*-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонами.
3. Синтез энергоемких солей 6-амино-3-(1-гидрокси-1*H*-тетразол-5-ил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида, определение их ключевых физико-химических и специальных свойств.

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 спектроскопии ЯМР на ядрах ^{1}H, ^{13}C, ^{14}N, ^{15}N, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» АПОХ-2018 (Москва, 2018), The Fifth International Scientific Conference «Advances

in Synthesis and Complexing» (Moscow, 2019), Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» CHEMSCI-2019 (Москва, 2019), 21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2019) (Vienna, Austria, 2019), XII International Conference on Chemistry for Young Scientists "MENDELEEV 2021" (Saint-Petersburg, Russia, 2021), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «Kost-2021» (Сочи, 2021).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в ведущих зарубежных журналах и 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Диссертационное исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-03-00069), а также в рамках совместных проектов Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Москвы (гранты 19-33-70001, 21-33-70056).

Структура и объем работы. Представленная работа состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей, списка литературы и приложения. Материал диссертации изложен на 149 страницах машинописного текста, включает в себя 21 рисунок, 135 схем, 9 таблиц и 2 страницы приложения. Библиографический список включает в себя 156 наименований.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза аминогетарен-*N*-оксидов и их реакциям с привлечением современных систем сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analytics), а также полные тексты статей, монографий и книг.

Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание работы**. Соискатель имеет 28 публикаций, в том числе 10 публикаций по теме диссертации. Из них **4 статьи в рецензируемых журналах, включенных в международные базы данных Web of Science и Scopus**, и 6 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, комиссия заключила, что по актуальности, объему и новизне полученных результатов диссертационная работа Быстрова Д. М. «**Новые методы функционализации аминогетарен-*N*-оксидов**» соответствует критериям пунктов 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Быстрова Д. М. к защите на диссертационном совете ИОХ РАН Д 24.1.092.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Белоглазкина Е. К., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; д.х.н. Кузнецов Н. Ю., Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр “Казанский научный центр Российской академии наук”».) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Быстрова Д. М. «Новые методы функционализации аминогетарен-*N*-оксидов» принято 13 апреля 2022 года на заседании диссертационного совета Д 24.1.092.01.

Д.х.н., проф. Томилов Ю. В.

Д.х.н. Сухоруков А. Ю.

Д.х.н. Баранин С. В.

Подписи д.х.н., проф. Томилова Ю. В., д.х.н. Сухорукова А. Ю., д.х.н. Баранина С. В. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н. Коршевец И. К.

13 апреля 2022 г.