

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Ильина Михаила Вячеславовича на тему:  
**«Синтез и реакционная способность производных 2-замещенных 1,2,4-оксадиазолиевых солей»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

**Актуальность темы исследования.** Гетероциклические соединения неизменно являются объектом повышенного интереса химиков-органиков, что обусловлено широчайшими возможностями их практического применения – от лекарственных препаратов до новых материалов. Одним из важных классов пятичленных азаетероциклов являются 1,2,4-оксадиазолы. Они не только представляют собой известный фармакофорный фрагмент, но и находят широкое применение в качестве прекурсоров для многих гетероциклических и ациклических органических веществ, имеющих прикладное значение. Одной из интересных реакций 1,2,4-оксадиазолов является их взаимодействие с различными нуклеофильными реагентами. Несмотря на её широкое использование, эта реакция обладает рядом недостатков. Она, как правило, протекает в жестких условиях, часто характеризуется низким или умеренным выходом продуктов, и требует электрофильной активации исходного оксадиазола. С этой точки зрения, использование 1,2,4-оксадиазолиевых солей вместо 1,2,4-оксадиазолов представляется весьма перспективным подходом. Тем не менее, до настоящего времени эти соединения являются довольно труднодоступными, и изучению их реакционной способности посвящено лишь незначительное количество работ.

С учетом этого, диссертационная работа Ильина М.В., имеющая целью разработку нового метода получения 2-замещенных 5-амино-1,2,4-оксадиазолиевых солей, а также изучение их реакционной способности по отношению к нуклеофилам, безусловно, выполнена в **актуальной области** органической химии.

**Общая структура и апробация работы.** Представленная диссертация построена традиционно и состоит из введения, трех глав – литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 4 статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science (*Химия гетероциклических соединений* – 1 статья, *New Journal of Chemistry* – 3 статьи). Полученные результаты были также доложены на 4 конференциях различного уровня, в том числе международных.

**Литературный обзор.** В первой главе довольно подробно представлены известные к настоящему моменту методы синтеза как самих 1,2,4-оксадиазолов, так и их солей. Включение в литературный обзор подходов к получению 1,2,4-оксадиазолов, не относящихся напрямую к теме работы, тем не менее, представляется обоснованным, учитывая, что основным методом синтеза 1,2,4-оксадиазолиевых солей является именно модификация 1,2,4-оксадиазолов. Вторая часть литературного обзора посвящена реакциям 1,2,4-оксадиазолов и 1,2,4-оксадиазолиевых солей. Рассмотрены различные перегруппировки 1,2,4-оксадиазолов, как инициируемые термически, так и



катализируемые комплексами переходных металлов, описаны фотохимические превращения 1,2,4-оксадиазолов, а также их взаимодействие с нуклеофильными реагентами. Отмечу, что большая часть сведений, приведенных в этом разделе, относится к самим 1,2,4-оксадиазолам, а не их солям, что обусловлено весьма незначительным количеством работ, посвященных изучению 1,2,4-оксадиазолиевых солей. В целом, литературный обзор достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области, позволяет сделать вывод об актуальности и перспективности выбранной автором темы и дает возможность сопоставить полученные автором результаты с уже известными данными.

**Содержание работы и её научная новизна.** Вторая глава диссертации посвящена обсуждению собственных исследований и содержит полученные автором результаты. Первоначально автором был разработан метод синтеза 2-замещенных 5-амино-1,2,4-оксадиазолиевых солей с использованием в качестве исходных соединений аминонитронов, изоцианидов и молекулярного брома. Была проведена оптимизация условий реакции, в ходе которой автору удалось повысить выход целевого соединения с первоначальных 23% до практически количественного. Кроме того, была проведена оценка влияния заместителей как в аминонитроне, так и в изоцианиде на протекание реакции. Для чего был осуществлен синтез достаточно широкого круга исходных аминонитронов. На основании полученных данных сделан вывод о том, что основным фактором, влияющим на выход целевых солей 1,2,4-оксадиазолия, является стерическая загруженность заместителей, в то время как их электронные эффекты оказывают лишь слабое влияние на протекание реакции. Отдельно автором был изучен механизм образования солей 1,2,4-оксадиазолия. С этой целью был изучен таутомерный состав аминонитронов в растворе, как экспериментально, при помощи данных ИК-спектроскопии, так и теоретически, с привлечением квантово-химических расчетов. В ходе этой работы была выявлена наиболее стабильная таутомерная форма аминонитронов, а также продемонстрировано наличие иминогидроксиламинной формы в растворе хлороформа. В дальнейшем при помощи квантово-химических расчетов автором показано, что взаимодействие аминонитронов с дибромизоцианидами, вероятно, протекает через первоначальное ацилирование атома кислорода.

На следующем этапе автором была изучена реакционная способность полученных солей 1,2,4-оксадиазолия по отношению к некоторым нуклеофильным реагентам. В частности, им было продемонстрировано, что взаимодействие этих соединений с гидроксиламином в качестве бинуклеофила приводит к образованию 5-амино-1,2,4-оксадиазолов. Надо отметить весьма высокий выход конечных продуктов, а также региоселективность этой реакции. Отдельно следует сказать, что автору удалось разработать одnoreакторный подход к синтезу этих соединений, не требующий предварительного выделения 1,2,4-оксадиазолиевых солей. В продолжение этой работы, автор изучил взаимодействие полученных солей 1,2,4-оксадиазолия с гидразинами и показал, что эта реакция приводит к образованию 5-амино-1,2,4-триазолов. Здесь также следует подчеркнуть региоселективность реакции, в случае несимметричных гидразинов проводящей к смеси 5-и 3-амино-1,2,4-триазолов в соотношении  $> 90 : 10$ ; а также возможность проведения реакции без выделения промежуточных солей 1,2,4-оксадиазолия. Наконец, автором был изучен гидролиз солей 1,2,4-оксадиазолия и показано, что его продуктами являются *N*-



ацилмочевины. Примечательно, что сами 1,2,4-оксадиазолы в условиях эксперимента гидролитически стабильны, что было показано автором в серии отдельных кинетических экспериментов. Кроме того, был предположен механизм гидролиза солей 1,2,4-оксадиазолия и при помощи квантово-химических расчетов показано, что наиболее вероятной является атака нуклеофила по атому углерода C3 гетероциклического кольца. На основании совокупных данных автором сделан обоснованный вывод о том, что в солях 1,2,4-оксадиазолия, в отличие от самих 1,2,4-оксадиазолов, наиболее вероятным местом атаки нуклеофила является положение 3 гетероцикла. Отмечу, что разделы диссертации, посвященные синтезу 5-амино-1,2,4-оксадиазолов, 5-амино-1,2,4-триазолов и *N*-ацилмочевин сопровождаются небольшими подразделами, описывающими ранее известные методы получения этих соединений. Это позволяет лучше оценить полученные автором результаты, сопоставить их с уже известными данными; и представляется вполне оправданным и удобным, несмотря на некоторое отступление от традиционной структуры диссертации.

Совокупность проведенных исследований и впервые обнаруженных превращений обеспечивает **научную новизну** работы. В частности, необходимо отметить впервые изученную автором трехкомпонентную реакцию аминитронов с изоцианидами и молекулярным бромом, результатом которой является образование новых солей 5-амино-1,2,4-оксадиазолия, и выявление факторов, влияющих на её протекание; экспериментальное подтверждение более высокой реакционной способности 1,2,4-оксадиазолиевых солей в реакциях с нуклеофилами по сравнению с 1,2,4-оксадиазолами; обнаруженную автором региоселективность взаимодействия солей 1,2,4-оксадиазолия с нуклеофильными реагентами, отличающуюся от самих 1,2,4-оксадиазолов и обусловленную более высокой электрофильностью атома углерода C-3 гетероцикла.

**Достоверность полученных результатов.** Полученные результаты и выводы работы убедительны. Они основаны на данных, полученных с помощью современных методов исследования (ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ), которые грамотно и квалифицированно интерпретированы с использованием последних литературных данных. Достоверность представленных в работе результатов не вызывает никаких сомнений.

**Практическая значимость** работы заключается в создании препаративных методов синтеза ранее неизвестных солей 5-амино-1,2,4-оксадиазолия, а также создании подходов к получению 5-амино-1,2,4-оксадиазолов, 5-амино-1,2,4-триазолов и *N*-ацилмочевин на их основе. Особо следует подчеркнуть, что разработанные методы являются одnoreакторными, и не требуют предварительного выделения и очистки промежуточных солей оксадиазолия; отличаются мягкими условиями реакции; при этом отсутствует необходимость использования осушенных растворителей и инертной атмосферы, что является весьма важным с практической точки зрения.

Каких-либо существенных возражений, касающихся сути работы, по прочтении диссертации Ильина М.В. не возникает. Тем не менее, имеются некоторые **замечания**:

1. Автор сообщает, что был разработан селективный метод синтеза солей 5-амино-1,2,4-оксадиазолия. Надо отметить, что селективность реакции подразумевает

возможность образования (по крайней мере, теоретическую) нескольких продуктов. К сожалению, из текста работы не совсем ясно, какие еще соединения могли образоваться в ходе реакции аминонитронов с изоцианидами и бромом, и в чем заключается селективность.

2. На стр. 43, при обсуждении выбора исходных аминонитронов и изоцианидов, автор относит к заместителям, обладающим «нейтральными или почти нейтральными электронными эффектами» *n*-толильную и фенильную группы. Чуть ниже в том же контексте упоминаются циклогексильная, *n*-бутильная, бензильная и нафтильная группы. На мой взгляд, это не вполне корректно – алкильные группы принято считать электронодонорными благодаря наличию гиперконъюгации. Электронные эффекты арильных групп тоже никак нельзя отнести к «нейтральным» благодаря их ярко выраженной способности к сопряжению. Не обладающим никакими электронными эффектами заместителем, строго говоря, является только атом водорода, относительно которого и построена шкала «донорных» и «акцепторных» заместителей. Хотелось также отметить, что термин «нейтральный» по отношению к электронным эффектам заместителей является не вполне общепринятым.
3. Каков барьер вращения вокруг связи C-N в таутомерах (Z,Z)-ИНА и (E,Z)-ИНА? Насколько легко они могут переходить друг в друга? Учитывая весьма небольшую разницу в энергиях (0.6-1.1 ккал/моль, близко к пределу точности расчетных методов), имеет ли смысл в данном случае рассматривать их именно как разные таутомеры? То же замечание, хотя и в несколько меньшей степени, относится к таутомерам (Z,E)-ИНА и (E,E)-ИНА.
4. На стр. 65 отмечается, что *N*-ацилмочевины **221** и **222**, содержащие арильные заместители, подвергаются гидролизу в условиях реакции. Стоит отметить, что гидролиз мочевины, вообще говоря, протекает не так легко и требует довольно жестких условий. Насколько согласуются полученные автором результаты с литературными данными, и имеются ли какие-либо соображения, объясняющие столь заметное отличие арилзамещенных *N*-ацилмочевин от прочих? Не может ли невысокий выход продуктов в этих случаях объясняться гидролизом промежуточного дибромизоцианида, а не мочевины?
5. На стр. 69, при обсуждении данных квантово-химических расчетов, автор отмечает, что «энергии переходных состояний ... практически одинаковы». Энергии обсуждаемых при этом переходных состояний отличаются на 1.2 ккал/моль. Учитывая, что разница в 1 ккал/моль, согласно уравнению Аррениуса, соответствует более чем шестикратной разнице в скоростях реакции при комнатной температуре, это утверждение не совсем верно.
6. На стр. 71, обсуждая известные методы получения *N*-ацилмочевин, автор сообщает, что недостатком одного из методов является невысокая коммерческая доступность ацилизоцианатов. Это довольно спорное утверждение – ацилизоцианаты легко могут быть получены *in situ* из соответствующих ацилгалогенидов и цианата натрия, что является общим методом их синтеза.



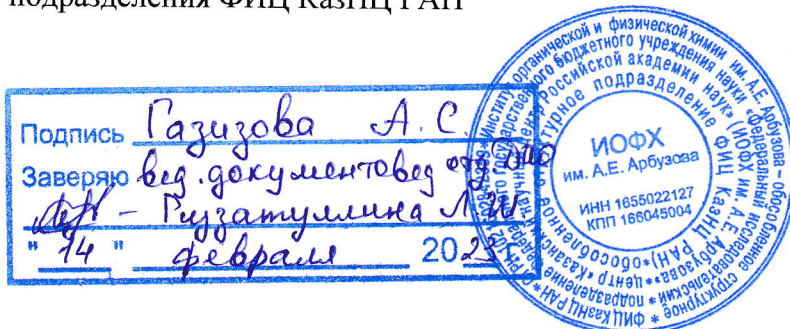
7. В работе встречаются неудачные фразы, стилистические погрешности и оформительские недочеты. В частности, в таблице 2 (стр. 46) стоило бы указать масштаб реакции, а также препаративный выход соединения **154**; на схеме 46 для удобства стоило бы привести структуру второго (минорного) продукта реакции; на стр. 43 вместо схемы 42 в тексте ошибочно указана схема 44; во всей работе автор последовательно называет полученные соединения «1,2,4-оксодиазолий галогенидами», хотя правильно было бы назвать их наоборот, галогенидами 1,2,4-оксодиазолия. Встречаются также выражения наподобие «реакции образования», «на поверхности потенциальной энергии были найдены два возможных механизма ... реакции», не совсем верные с точки зрения стилистики.

Подчеркну, что указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы, не ставят под сомнения ценность полученных автором результатов и ни в коей мере не умаляют научную значимость диссертации. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Полученные автором результаты и сделанные на их основе выводы достоверны и не вызывают сомнений. Автором корректно цитируются как литературные данные, так и собственные публикации, вероятность плагиата полностью исключена.

**Заключение.** Диссертация Ильина Михаила Вячеславовича на тему: «Синтез и реакционная способность производных 2-замещенных 1,2,4-оксадиазолиевых солей» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Ильин Михаил Вячеславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета,  
доктор химических наук, ведущий  
научный сотрудник лаб.  
Элементоорганического синтеза им А.Н.  
Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова –  
обособленного структурного  
подразделения ФИЦ КазНЦ РАН

Газизов Альмир Сабирович



14 февраля 2023 г.