

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Шатохиной Нины Сергеевны «Функционализированные изоксазолы на основе хлоралкенов и нитрилоксидов. Синтез и антимикробная активность», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Изоксазолы весьма интересный и значимый класс гетероциклических соединений. Их перспективность очевидна как с точки зрения фундаментальной химии, так и прикладной. В настоящее время изоксазольный фрагмент является не только признанным фармакофором, но и нашел применение в других направлениях деятельности человека. Не менее важное значение имеет данный класс и с точки зрения возможности их функционализации и дальнейшего применения в качестве «строительных» блоков в тонком органическом синтезе. К настоящему моменту предложены разнообразные пути формирования изоксазольного кольца, о чем свидетельствует большое число научных публикаций. Но в полной мере основные способы синтеза конечно же еще не изучены и не исчерпаны, что и подтверждает работа Шатохиной Н.С. Цель ее диссертационной работы заключалась в создании подходов к функционализированным изоксазолам, обладающих практически полезными свойствами, на основе реакций нитрилоксидов с хлорсодержащими алкенами – отходами хлорорганической промышленности. В частности, Ниной Сергеевной были обстоятельно рассмотрены реакции нитрилоксидов с хлорзамещёнными алкенами, что позволило автору выйти на новые функционально-замещенные изоксазолы, рассмотреть их химические свойства на примере взаимодействия с различными реагентами, а также, изучить антимикробную активность и оценить токсичность некоторых целевых продуктов. В связи с этим *актуальность* и *значимость* представленной диссертационной работы не вызывает сомнений.

Исследование выполнялось в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского (ИрИХ) СО РАН (номера государственной регистрации АААА-А16-1161125100004-0 и 121021600264-5).

Текст диссертации изложен на 148 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 162 наименований. Материал диссертации представлен в 3-х статьях и 5-ти тезисах докладов, сделанных на конференциях различного уровня.

В литературной части, изложенной в первой главе, Шатохиной Н.С. проанализированы имеющиеся данные по взаимодействию нитрилоксидов с

ненасыщенными соединениями. Конечно же в литературе по этой тематике представлено множество публикаций, охватить которые физически невозможно. Поэтому автор очень уместно и корректно дает ссылки на более ранние обзорные работы, свой же обзор посвятил систематизации основных сведений за последние 20 лет. Литературный блок хорошо структурирован, логично изложен, ознакомление с ним позволяет в полной мере погрузиться в химию нитрилоксидов.

Главу, посвященную обсуждению результатов собственных исследований автора, можно условно поделить на три части, первая из которых посвящена изучению реакции формирования изоксазольного фрагмента на базе реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к различным алкенам. Несомненным преимуществом и достоинством данного подраздела является применение автором в качестве субстратов 1,3- и 1,2-дихлорпропенов, а также 1,3-дихлорбутена, которые представляют собой отходы промышленного производства различных хлорорганических соединений. Т.е. предложенный автором подход не только открывает доступ к новым замещенным изоксазолам, но и решает проблему утилизации вредных хлорорганических соединений. На данном этапе соискателем были предложены и отработаны однореакторные каскады превращений - оксим (или хлороксим) → нитрилоксид → циклоприсоединение к алкену → дегидрохлорирование изоксазолинов → изоксазол. Несомненными достоинствами данных подходов является: увеличение выходов целевых веществ (в сравнении с литературными данными), более простое и доступное экспериментальное оформление, применение в качестве растворителя избытка исходного алкена, который может быть регенерирован по окончании. В качестве исходных реагентов автором был использован широчайший ряд альдоксимов 2 а-х, с самыми разнообразными заместителями, что в свою очередь позволило оценить влияние их структуры на реакционную способность, изомерный состав продуктов реакции и их выходы. Стоит отметить, что кроме вышеуказанного подхода, соискателем был предложен альтернативный вариант получения симметричных и несимметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов.

Во второй части обсуждения результатов Нина Сергеевна провела функционализацию ранее полученных изоксазолов, в частности конденсацию с дикарбонильными соединениями, взаимодействие с различными S- и N-нуклеофилами, что позволило соискателю наработать существенную линейку изоксазолил-содержащих соединений, обладающих необходимой органофильностью. Хотелось бы отметить не только большой объем синтетической работы, но и сложность проведенных синтезов – в некоторых случаях в ходе реакций выделялись наборы продуктов, каждый из которых был выделен в индивидуальном виде и однозначно идентифицирован. Данный факт

определенно позволяет охарактеризовать автора как сложившегося химика-синтетика, умеющего не только провести экспериментальную часть работы, но и проанализировать и интерпретировать полученные результаты. Достоверность и надежность результатов обеспечена использованием современных методов синтеза, тщательного разделения смесей продуктов с помощью колоночной хроматографии, идентификации и анализа синтезированных соединений методами спектроскопии ЯМР, масс спектрометрии, ИК спектроскопии, элементного анализа. Для соединений 56e и 57d, методом рентгеноструктурного анализа, была установлена молекулярная структура.

Третья часть главы 2 - несомненно является «украшением» синтетической работы, поскольку демонстрирует **реальную важность** и **значимость** полученных автором соединений. При сотрудничестве с д-ром биологических наук Л.А. Беловежец и д-ром биологических наук Г.Б. Боровским была проведена оценка антимикробной активности полученных водорастворимых изоксазолов, а также острой токсичности и цитотоксичности, для образцов, которые показали прекрасную бактериостатическую активность.

Практическая ценность диссертационной работы Шатохиной Н.С. заключается в том, что автором предложены достаточно удобные и доступные в экспериментальном плане методики получения изоксазолов и их функционализированных аналогов, как потенциальных биологически активных соединений; несомненным преимуществом предложенного подхода является применение в качестве субстратов и растворителя дихлоалкенов (1,3-ДХП, 2,3-ДХП, 1,3-ДХБ) - отходов хлорорганического производства; для некоторых синтезированных водорастворимых производных изоксазолов обнаружена высокая бактериостатическая активность в совокупности с отсутствием острой токсичности и цитотоксичность, соизмеримая с таковой для оксациллина.

В экспериментальной части (глава 3) подробно описаны экспериментальные процедуры, подтверждающие строение и характеристики полученных соединений.

Завершают диссертационную работу выводы и список процитированной литературы. Выводы в полной мере отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения.

К сожалению, не смотря на высокий уровень выполнения диссертационной работы и ее несомненную научную ценность, у официального оппонента возникли вопросы и замечания к диссертации:

1. В работе встречаются небольшие ошибки и неоднозначные формулировки в номенклатуре органических соединений, в химической лексике и терминологии. В частности, на стр. 59, 60 автор называет используемый алкен как «2,3-дихлор-1-

- пропен»; по тексту диссертации, а также, в выводах и в автореферате, 1,3-дихлорпроп-1-ен автор относит к интернальным алкенам; с. 58, автор указывает на (далее цитата) «драматическое» снижение выхода продуктов 7а,ф с 86 до 52%;
2. По тексту работы имеются несоответствия представленных автором ссылок с фактическим содержанием данных публикаций. Например, с. 55, автор указывает ошибочную ссылку №109 на получение хлороксима 3о; с. 60, рассуждая о влиянии условий реакции превращения оксимов в нитрилоксиды с последующим их циклоприсоединением к 2,3-ДХП, автор ссылается на публикацию № 122, которая представляет собой обзорную работу на 43 листах. В данном случае более уместным было бы процитировать первоисточник; с.78, автор приводит ошибочную ссылку №139, во-первых, не совсем верное библиографическое описание источника (а именно, год и страницы Н. J. Backer (1926). *Les acides dihalogène-méthanesulfoniques*. 45(11), 830–837. doi:10.1002/recl.19260451109), во-вторых – данная публикация посвящена получению различных галоген-замещенных метансульфоновых кислот на примере реакций баритовых солей сульфоксусной кислоты (и ее галогенированных производных) с галогенами;
 3. С.62, на схеме 2.8 автор приводит значения выходов продуктов 7 в интервале 82–96%, в то время как в таблице ниже, при расшифровке целевых веществ, указаны выходы на много ниже, например, 7т – 31%, 7н – 40%, 7у – 55%, 7к – 65% и т.д.;
 4. С. 65, схемы 2.10 и 2.11, почему для дегидрохлорирования образующихся изоксазолинов 11 в качестве основания использовался исключительно триэтиламин? Были ли попытки применения более сильного основания?
 5. С. 66, раздел 2.1.3 – циклоприсоединение нитрилоксидов к 1,3-дихлоробут-2-ену – представлен единственным примером взаимодействия исследуемого алкена с нитрилоксидом 4с, на основании чего считаю преждевременным делать вывод, что (далее цитата вывода № 1) «...образуется смесь региоизомеров, соотношение которых определяется структурой субстрата и нитрилоксида»; относительно данного момента также возникает вопрос, были ли попытки избавиться от примесного кетона в исходном 1,3-ДХБ? Возможно стоило использовать в последующих реакциях 1,3-ДХБ, регенерируемый после предыдущих синтезов, что позволило бы избавиться от примесей кетона и рассмотреть «честную» реакцию по С=C связи.
 6. Для бóльшего числа приведенных в главе 3 методик при описании спектров ¹³С автор ограничился простым перечислением сигналов без их отнесения. Кроме того, по ходу главы 2 (например, продукты 26а-ц, 35а,б, 37, 40, 41 и др.), приводя широкие линейки полученных целевых веществ, автор скромно умалчивает и не обсуждает способы их идентификации.;
 7. С.88, с какой целью автором был выбран и апробирован такой специфичный растворитель как гексафторизопропанол?

Замечания по работе носят частный характер и не снижают ее ценности, а также общего благоприятного впечатления от ознакомления с ней. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследований.

Результаты работы отражены в 3 статьях в международных журналах и 5 тезисах докладов. Автореферат и опубликованные работы по своему содержанию полностью соответствуют основным положениям и содержанию диссертации. Тема диссертации соответствует заявленной специальности 1.4.3 Органическая химия.

Таким образом, диссертационная работа Н.С. Шатохиной «Функционализированные изоксазолы на основе хлоралкенов и нитрилоксидов. Синтез и антимикробная активность» полностью соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор – Нина Сергеевна Шатохина *заслуживает* присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

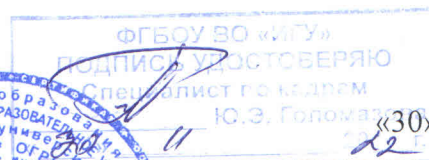
Доцент кафедры теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов химического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», канд. хим. наук, доцент



/ Сокольникова Т. В. /

ул. К. Маркса, 1,
г. Иркутск, 664003
тел. 8(3952)52-11-09

E-mail: t.golobokova@rambler.ru



«30» ноября 2022 г.

Согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Подпись Сокольниковой Т.В. удостоверяю: