

## ОТЗЫВ

официального оппонента Волчо Константина Петровича  
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

Соединения, содержащие изоксазольный цикл, широко используются в дизайне новых биологически активных соединений. Одним из основных методов сборки изоксазольного цикла является 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к алкинам или алкенам, имеющим хорошую уходящую группу. Целью настоящего исследования являлось систематическое изучение возможности использования в качестве диполярофилов в этой реакции 1,3- и 2,3-дихлорпропенов и 1,3-дихлорбут-2-ена, которые являются отходами хлорорганических производств эпихлоргидрина и хлоропрена, что, безусловно, является важной и **актуальной** задачей, поскольку может позволить получать ценные строительные блоки для синтетической органической химии на основе промышленных отходов.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 148 страницах. Она построена традиционным способом и состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов и списка цитируемой литературы (162 источника).

В очень полезном **литературном обзоре** рассмотрены ведущие к образованию гетероциклов реакции нитрилоксидов с ненасыщенными соединениями. Хотя литературный обзор не является исчерпывающим, представленной информации вполне достаточно, чтобы оценить достоинства и недостатки имеющихся подходов. В частности, продемонстрировано, что

побочная реакция димеризации нитрилоксидов в фуроксаны, как правило, существенно ограничивает синтетическую применимость известных подходов. В отдельном небольшом разделе приведены данные о биологической активности некоторых соединений, содержащих изоксазольный или изоксазолиновый циклы, подтверждающие практическую важность разработки новых подходов к синтезу такого типа соединений.

Вторая глава диссертационной работы содержит описание и анализ **основных результатов**, полученных автором. В результате проведенных исследований Ниной Сергеевной разработаны подходы, позволяющие получать с высокими выходами из альдоксимов и 2,3-дихлорпропена 3-замещенные 5-(хлорметил)изоксазолы. Полученные соединения, благодаря наличию реакционноспособного хлорметиленого фрагмента, можно рассматривать как перспективные строительные блоки для использования в тонкой органической химии, что было продемонстрировано автором на примерах синтеза симметричных и несимметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов, а также реакциях с *N*- и *S*-центрированными нуклеофилами. Показано, что в качестве диполярофилов в синтезе изоксазолов, хоть и с меньшей эффективностью, могут использоваться также 1,3-дихлорпропен, 1,3-дихлорбут-2-ен и бис(2-хлораллил)сульфид.

**Научная новизна и практическая значимость** работы связаны, прежде всего, с:

- разработкой эффективных и достаточно универсальных подходов к получению синтетически важных 3-замещенных 5-(хлорметил)изоксазолов с использованием 2,3-дихлорпропена, отхода синтеза эпихлоргидрина хлорным способом;

- синтезом несимметричных и симметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов и получением на основе последних 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидрокситиофенов, характеризующиеся высокими молярными коэффициентами экстинкции в ближней УФ-области;

- демонстрацией высокой антимикробной активности у некоторых синтезированных производных изоксазолов, характеризующихся низкими цитотоксичностью и острой токсичностью.

В **экспериментальной части** приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. **Высокая достоверность** полученных результатов и выводов обоснована и применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, включая спектроскопию ЯМР с использованием различных методик, ИК и УФ спектроскопию, рентгено-структурный анализ, элементный анализ и масс-спектрометрию.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 3 статьи в отечественных и международных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК РФ, и тезисы 5 докладов на конференциях. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора, можно констатировать, что поставленные задачи полностью решены, цель работы достигнута. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** четко сформулированы, они являются обоснованными и полностью отражают полученные результаты.

Диссертация хорошо написана, легко читается и содержит минимальное количество опечаток. Публикации полностью отражают содержание диссертации. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

### **Замечания.**

Хотя работа лишена принципиальных недостатков; тем не менее, по ней могут быть сделаны следующие замечания:

1. Неудачной представляется идея по присвоению в литературном обзоре всем нитрилоксидам номера **1**, фуросанам – **2**, оксимамам – **3**, и т.д. В результате, разные по структуре соединения имеют один и

тот же номер, что затрудняет восприятие информации. Как минимум, можно было добавить к номерам буквенные индексы, как это сделано в общей части.

2. В работе не указано, каков стереоизомерный состав исходных 1,3-дихлорпроп-2-ена и 1,3-дихлорбут-2-ена. Дополнительно запутывает ситуацию изображение этих соединений на рисунках то в *E*, то в *Z* конфигурации (рис. 11 и 12).
3. Таблица 2.5. Соединение **23** нельзя назвать «продуктом» в этой реакции.
4. Символы элементов в наименованиях соединений и типов веществ следует выделять курсивом.

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический характер и не затрагивают существа работы. В целом, диссертация Шатохиной Нины Сергеевны представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, вносящую существенный вклад в химию гетероциклических соединений.

На основании проведенного анализа, можно констатировать, что представленная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор, Шатохина Нина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. «Органическая химия».

Официальный оппонент

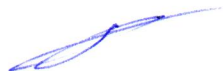
доктор химических наук (Органическая химия),

профессор РАН,

главный научный сотрудник лаборатории

физиологически активных веществ  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки «Новосибирский институт  
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского  
отделения Российской академии наук» (НИОХ СО РАН),  
E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870

17.11.2022



Волчо Константин Петрович

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН);  
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирский институт  
органической химии СО РАН**


Контактный телефон НИОХ СО РАН: (383)330-88-50; E-mail:  
benzol@nioch.nsc.ru; адрес официального сайта: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/>

Подпись Волчо К.П. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

кандидат химических наук

17.11.2022



Бредихин Роман Андреевич

