

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке, инновациям и
цифровизации Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Воронежский государственный
университет»



д.х.н., доц. О. А. Козадеров
«18» ноября 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу Шатохиной Нины Сергеевны на тему «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.

Диссертационная работа Шатохиной Н. С. посвящена разработке методов синтеза функционализированных изоксазолов, обладающих высокой практической значимостью, на основе реакций нитрилоксидов с хлорсодержащими алкенами – отходами хлорорганической промышленности.

Актуальность выбранного диссертантом исследования обусловлена широким спектром биологической активности, проявляемой производными изоксазолов, которые входят в состав многих природных и синтетических биологически активных и лекарственных соединений. Анализ литературных данных в области лекарственных препаратов показывает, что многие из зарегистрированных лекарственных средств содержат в своей структуре изоксазольный цикл. Поэтому становится очевидно, что разработка доступных, простых и эффективных методов синтеза гетероциклических систем на основе изоксазола, где в качестве субстрата используются отходы хлорорганического производства, а также расширение областей практического применения целевых продуктов является актуальной задачей.

Практическая значимость заключалась в разработке новых, препаративно доступных и эффективных методов синтеза ранее не описанных в литературе производных изоксазолов на основе хлоралкенов и

нитрилоксидов, перспективных для дальнейшей структурной модификации и обладающих антимикробной активностью. Водорастворимые производные изоксазолов, синтезированные Шатохиной Н.С., обладают высокой бактериостатической активностью в отношении тестовых непатогенных штаммов микроорганизмов (*E. Durans*, *B. Subtilis*, *E. Coli*). Полученные диссертантом 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидрокситиофены могут найти применение в качестве флуоресцентных красителей или электрохромных материалов, за счет поглощения ультрафиолетового излучения в области 330-350 нм с высоким коэффициентом молярной экстинкции в диапазоне 33000 – 40000 единиц. Изоксазолсодержащие изотиуруниевые соли, синтезированные в рамках диссертационной работы Шатохиной Н.С., позволяют получить блестящие покрытия в электролите Уоттса при концентрации добавки 10-20 мг/л, плотности тока 4-8 А/см² и рН 4-5.

Научная новизна работы, представленной на соискание степени, заключается:

- в выявлении закономерностей протекания взаимодействия нитрилоксидов с терминальными и интернальными хлоралкенами;

- в детальном исследовании изучаемых процессов с использованием современных теоретических представлений и спектральных методов, а также подробному рассмотрению влияния среды и катализаторов на скорость реакций и выходы желаемых продуктов;

- в получении новых, ранее не описанных, 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидрокситиофенов, 2-((3-арилизоксазол-5-ил)метил)изотиуруния хлоридов, N-ацетил-S-((3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)-L-цистеина, N-ацетил-S-((3-(2-гидроксифенил)изоксазол-5-ил)метил)-L-цистеина, ((3-(4-бромфенил)изоксазол-5-ил)метил)пролина, ((3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)пролина, 4-(((3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)амино)бензолсульфокислоты, 2-гидрокси-N,N-бис(2-гидроксиэтил)-N-((3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)этан-1-аминия хлорида.

Из наиболее значимых, по мнению ведущей организации, **научных результатов**, полученных Шахтиной Н.С., следует отметить следующие:

- 1) показана региоспецифичность реакций циклоприсоединения нитрилоксидов к 2,3-дихлор-проп-1-ену, бис(2-хлораллил)сульфиду с образованием 3,5-дизамещенных изомеров изоксазолов;
- 2) найдено, что в реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к 1,3-дихлорпроп-1-ену соотношение образующихся региоизомеров зависит от характера заместителей в изучаемых нитрилоксидах;

- 3) предложен альтернативный одnoreакторный метод синтеза 3-органил-5-(хлорметил)изоксазолов в результате взаимодействия 2,3-дихлорпропена с альдоксимами, где в качестве окислителя используется система оксон–NaCl–Na₂CO₃, а не N-хлорсукцинимид;
- 4) установлено, что селективность реакции 5-(хлорметил)изоксазолов с (3-аминопропил)силатраном с образованием изоксазол-силатрановых гибридов зависит от мольного соотношения реагентов;
- 5) был осуществлен синтез новых 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидрокситиофенов в результате конденсации бис(изоксазол-5-илметил)сульфидов с диэтилоксалатом в условиях основного катализа.

Диссертация построена по классической схеме, и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), основных результатов и выводов, списка используемой литературы. Диссертация изложена на 148 страницах, содержит 14 таблиц, 15 рисунков, библиографический список из 162 наименований.

В обширном обзоре литературы (45 стр.), подробно рассмотрены сведения о подходах к синтезу гетероциклических систем на основе реакций нитрилоксидов с ненасыщенными соединениями, а также биологическая активность веществ, содержащих изоксазольный или изоксазолиновый циклы. При этом систематизация данных основана на структуре субстрата, участвующего в 1,3-диплярном циклоприсоединении в реакциях с нитрилоксидами. Автором проанализированы 162 научные публикации, более трети из которых за последние пять лет. В заключении к обзору литературы представлено обоснование необходимости проведения данного исследования. Необходимо отметить, что эта глава диссертации хорошо структурирована, ясно и грамотно изложена.

Вторая часть работы, обсуждение результатов, разделена на несколько подглав. Так, часть 1 посвящена взаимодействию нитрилоксиов с 2,3-дихлорпропеном, 1,3-дихлорпропеном, 1,3-дихлорбутеном-2, бис(2-хлораллил)сульфидом; часть 2 – синтезу симметричных и несимметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов; часть 3 – изучению синтетических возможностей полученных бис(изоксазолилметил)сульфидов; часть 4 – взаимодействию синезированных 5-(хлорметил)изоксазолов с некоторыми S- и N-нуклеофилами; части 5 и 6 – анализу антимикробной активности и токсичности полученных водорастворимых производных изоксазолов. В каждой главе, автор очень подробно рассматривает влияние условий проведения процесса на течение изучаемых взаимодействий, приводя все

необходимые объяснения полученным результатам. Следует также отметить особое внимание Шатохиной Н.С. к сложно разделяемым смесям веществ, полученным в ряде исследуемых взаимодействий, для которых диссертант старалась провести анализ их состава на основе спектральных данных. В случае установления продукта деструкции, как, например, при образовании 2-гидрокси-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)этилакрилата **30** стр. 77 или побочного продукта, 5-ацетилизоксазола **17** стр. 68, Ниной Сергеевной предложены возможные варианты их образования. Невозможно оставить без внимания также подробное и тщательное доказательство структуры получаемых соединений с применением почти всего доступного арсенала физических методов используемых органиками – ^1H , ^{13}C , ^{29}Si , ^{15}N ЯМР-спектроскопии, РСА, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, а также элементного анализа. В связи с этим, достоверность полученных результатов и сделанные диссертантом выводы не вызывают сомнений.

Экспериментальная часть содержит все необходимые для идентификации конечных соединений данные, включая сведения об используемых в ходе работы приборах и полные методики синтеза объектов диссертационного исследования.

В целом следует отметить, что диссертационная работа написана очень хорошо и к научной, доказательной и описательной части диссертации практически нет замечаний. Несмотря на это общее положительное заключение, по работе имеется ряд вопросов:

1. Подраздел 2.2.1 посвящен синтезу симметричных бис(изоксазоллилметил)сульфидов, реализуемых двумя различными способами. Путь А основан на предварительном получении бис(2-хлораллил)сульфида с последующим циклоприсоединением к нему нитрилоксида. Путь Б предполагает сперва синтез изоксазолов **7** и далее их взаимодействие с сульфидом натрия (схема 2.17, стр. 72). На примере синтеза сульфида **25п** установлено, что еще более эффективным и менее трудоемким оказывается третий маршрут, включающий получение изотиурониевой соли. При этом для несимметричных бис(изоксазоллилметил)сульфидов на стр. 74 сразу предложен синтез через образование изоксазолсодержащих изотиурониевых солей, реализуемый почти с количественными выходами. Возможно, стоило данный маршрут синтеза не ограничивать рамками получения несимметричных сульфидов, а внести в схему, как еще один альтернативный способ синтеза целевых продуктов, обсуждаемых в данном подпункте. Тем более в экспериментальной части для всех маршрутов представлено по три продукта: А – **25е,ж,о**; Б – **25а,в,л**; путь для

несимметричных сульфидов – **25п, 27а,б**. И т.к. в каждом случае рассматриваются реакции с участием различных заместителей, то нет возможности обсуждать преимущества каждого метода с точки зрения выхода целевого продукта.

2. В подразделе 2.4.1.2 и 2.4.2 описываются реакции с участием N-ацетил-L-цистеина, тиогликолевой кислоты и ее эфира, тиосульфата натрия, L-пролина, гидрохлорида метилпипеколината, амида никотиновой кислоты, сульфаниловой кислоты и этаноламинов преимущественно лишь на одном примере их взаимодействия с 3-(4-метоксифенил)-5-(хлорметил)изоксазолом **7л**. При этом полученные продукты рассматриваются в качестве объектов исследования антимикробной активности. Чем обусловлен столь узкий выбор субстратов в данных реакциях, несмотря на большое количество синтезированных Ниной Сергеевной 5-(хлорметил)изоксазолов **7а-х**, учитывая перспективность полученных веществ?

3. На схемах с единственным заместителем в структуре изоксазола **7л**, например, 2.31, 2.32, 2.33, было бы удобнее изображать непосредственно 3-(4-метоксифенил)-5-(хлорметил)изоксазол, а не выносить подпись заместителя радикалом с указанием для субстрата общей формулы всех полученных изоксазолов **7**, т.к. масштабирования данной реакции описано не было.

4. На стр. 16 литературного обзора в схеме 1.10 среди заместителей ошибочно указаны некие (R)-1-Вос-пиродин-2-ил, (S)-1-Вос-пиродин-2-ил и, при этом, отсутствуют необходимые (R)-3-Вос-2,2,-диметилноксазолидин-4-ил и (S)-3-Вос-2,2,-диметилноксазолидин-4-ил, представленные в описываемой публикации по ссылке [21] в диссертации.

5. На стр. 97 в тексте сказано, что «все вещества, за исключением **26л**, оказались менее токсичны для клеток, чем оксациллин», однако в таблице 2.13 соединение **43л** продемонстрировало сопоставимые результаты токсичности со значениями для оксациллина и даже чуть хуже. Не подвергая сомнению полученные автором результаты, хотелось бы получить некоторые уточнения относительно этого момента.

6. Как любая большая работа, диссертация Шатохиной Нины Сергеевны не лишена некоторых опечаток и стилистических погрешностей в тексте (например, на стр. 94 опечатка в нумерации веществ: вместо **37** указан порядковый номер **36**), обнаружено несоответствие в тексте нумерации для рисунков 13 (стр. 71) и 14 (стр. 80). На стр. 76 приводится описание реакции конденсации сульфидов **25** и **27** с диэтилоксалатом на примере взаимодействия соединения **25в**. При этом комментарий относительно

низкой СН кислотности группы SCH₂ касается сульфида 27, что не противоречит истине, но видимо, тоже является опечаткой.

Вместе с тем, указанные замечания не являются принципиальными и не снижают достоинств диссертационной работы, которая выполнена на высоком современном уровне и производит общее благоприятное впечатление. В целом диссертационная работа Шатохиной Н. С. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической химии, а именно разработаны доступные и простые методы синтеза, функционализированных изоксазолов на основе взаимодействия нитрилоксидов с неактивированными хлоралкенами. Полученные экспериментальные результаты могут быть использованы в спецкурсах по органической химии и химии гетероциклических соединений, читаемых на химических факультетах Российских университетов, а практические результаты - в научной работе организаций, исследующих свойства гетероциклов (ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, ИОХ СО РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт химии Саратовского ГУ, НИИ ФОХ Южнофедеральный университета, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, Воронежский государственный университет и др.). Текст автореферата, а также 3-х статей, опубликованных автором в ведущих высокорейтинговых международных рецензируемых журналах, представление полученных результатов на 5-ти конференциях в полном объеме передают содержание диссертационной работы.

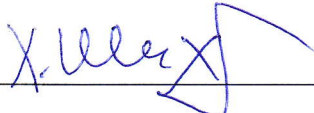
Проверка текста по программе «Антиплагиат» (Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://vsu.antiplagiat.ru>) показала высокий уровень оригинальности текста (оригинальность - 74,31%, цитирования – 15,13 %), выявленные совпадения (10,56%) не являются плагиатом. Анализ отчета показал, что в исследуемом документе присутствуют корректные совпадения в виде фрагментов, содержащих стандартные фразы, описывающие структурные элементы диссертации; терминология и устойчивые словосочетания; цитаты со ссылками на документы в библиографическом перечне. В работе нет заимствования материала без ссылки на первоисточник.

Содержания автореферата и диссертации соответствуют друг другу и в целом паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия (п.п. 1, 3, 7).

Считаем, что рассматриваемая диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3. органическая химия, отвечает требованиям, установленным п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степе-

ней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (в действующей редакции), предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а ее автор, Шатохина Нина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Отзыв составлен заведующим кафедрой органической химии ФГБОУ ВО ВГУ, д.х.н., проф. Шихалиевым Х.С. Отзыв обсужден и единогласно утвержден на заседании кафедры органической химии химического факультета Воронежского государственного университета 18 ноября 2022 г. года, протокол № 1003-11.

Шихалиев Хидмет Сафарович 
доктор химических наук
(специальность 02.00.03 - Органическая химия)
профессор (специальность – органическая химия),
заведующий кафедрой органической химии
химического факультета Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Воронежский государственный университет»
394018, г. Воронеж, Университетская пл., д.1
тел.: 8(473)-2-208-433
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский Государственный Университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»);
394018, Российская Федерация, Воронежская область, г. Воронеж, Университетская площадь д. 1;
тел.: +7(473) 220-75-21; факс: +7(473) 220-87-55;
e-mail: rector@vsu.ru;
сайт: www.vsu.ru

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный университет»
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)
Подпись Шихалиев Х.С.
заверено Михайлова должность реканаян
18.11.2022
подпись, расшифровка подписи

