

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.165.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИРКУТСКОГО ИНСТИТУТА ХИМИИ ИМ. А.Е. ФАВОРСКОГО
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИрИХ СО РАН)
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 20 декабря 2022 г. № 19

О присуждении **Шатохиной Нине Сергеевне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Функционализированные изоксазолы на основе хлоралкенов и нитрилоксидов. Синтез и антимикробная активность» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 18 октября 2022 г., протокол № 17 диссертационным советом 24.1.165.01 (Д 003.052.01), созданным на базе ФГБУН Иркутского института химии им А.Е. Фаворского СО РАН; 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1; приказ о создании совета №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Шатохина Нина Сергеевна, 1994 года рождения, в 2018 г. окончила ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», химический факультет.

С 3 сентября 2018 г. по 31 августа 2022 г. обучалась в очной аспирантуре по специальности 1.4.3. – органическая химия в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. В настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории галогенорганических соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им А.Е. Фаворского СО РАН.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории галогенорганических соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им А.Е. Фаворского СО РАН.

Научный руководитель – кандидат химических наук Кондрашов Евгений Владимирович, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория галогенорганических соединений, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

1. Волчо Константин Петрович, доктор химических наук, профессор РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, отдел медицинской химии, лаборатория физиологически активных веществ, главный научный сотрудник;

2. Сокольникова Татьяна Викторовна, кандидат химических наук, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», химический факультет, кафедра теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов, доцент,

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж в своём положительном заключении, подписанном

доктором химических наук, профессором Шихалиевым Хидметом Сафаровичем, заведующим кафедрой органической химии ФГБОУ ВГУ, отметила, что **актуальность** исследования обусловлена широким спектром биологической активности, проявляемой производными изоксазолов. Анализ литературных данных в области лекарственных препаратов показывает, что многие из зарегистрированных лекарственных средств содержат в своей структуре изоксазольный цикл. Поэтому 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.

Научная новизна работы заключается в выявлении закономерностей протекания взаимодействия нитрилоксидов с различными хлоралкенами, получении неизвестных ранее водорастворимых аддуктов 5-(хлорметил)-изоксазолов с аминокислотами и аминами, а также в детальном исследовании изучаемых процессов с использованием современных теоретических представлений и спектральных методов, подробному рассмотрению влияния среды и катализаторов на скорость реакций и выходы желаемых продуктов.

Замечания по диссертации связаны с недостаточно подробным сравнением достоинств и недостатков приведенных в работе методов синтеза бис(изоксазолилметил)сульфидов, обоснованием субстратного охвата при синтезе водорастворимых изоксазолов, уточнением данных о цитотоксичности полученных соединений, наличием опечаток в работе.

Диссертационная работа отвечает требованиям, установленным п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г, 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.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, все по теме диссертации, **3 опубликованы в рецензируемых научных изданиях** («Chemistry of Heterocyclic Compounds», 5 стр., «Applied Organometallic Chemistry», 12 стр., «Журнал Органической химии», 5 стр.).

Содержащиеся в публикациях материалы (анализ литературных данных, методики проведения эксперимента, интерпретация результатов) были получены при непосредственном участии соискателя; интересы соавторов не затронуты. Публикации посвящены разработке наиболее эффективного способа синтеза широкого ряда 5-(хлорметил)изоксазолов – удобного строительного блока для медицинской и фармацевтической химии, а также получению на их основе биологически активных производных изоксазолов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Kondrashov E. V. Simple one-pot synthesis of 5-(chloromethyl)isoxazoles from aldoximes and 2,3-dichloro-1-propene / E. V. Kondrashov, N. S. Shatokhina // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – № 55(12). – P. 1228–1232.

2. Adamovich S. N. Isoxazole derivatives of silatrane: synthesis, characterization, in silico ADME profile, prediction of potential pharmacological activity and evaluation of antimicrobial action / S. N. Adamovich, E. V. Kondrashov I. A. Ushakov, **N. S. Shatokhina**, E. N. Oborina, A. V. Vashchenko, L. A. Belovezhets, I. B. Rozentsveig, F. Verpoort // Appl. Organomet. Chem. – 2020. - № 34. - e5976.

3. Шилова А. Н. Усовершенствованный способ получения 5-(хлорметил)изоксазолов из альдоксимов и 2,3-дихлор-1-пропена / А. Н. Шилова, **Н. С. Шатохина**, Е. В. Кондрашов // ЖОрХ. – 2022. - Т. 58. - № 10. - С. 1123-1128.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от д.х.н., профессора, академика НАН Беларуси Поткина В. И. (Институт физико-органической химии НАН Беларуси), д.х.н., профессора Турмухановой М. Ж. (Казахский национальный университет имени аль-Фараби), к.х.н. Бобкова А. С. (Иркутский государственный университет), к.х.н. Измestьева Е. С. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), к.х.н. Бабенко И. А. (Научно-исследовательский институт нефте- и углехимического синтеза, Иркутский государственный университет).

В отзывах отмечается, что работа посвящена разработке новых способов получения изоксазолов на основе отходов хлорорганических производств, что обуславливает её высокую актуальность и практическую значимость. Подчеркивается, что соискателем выполнен значительный объем экспериментальной работы по синтезу и подбору условий и катализаторов для получения целевых изоксазолов с высокими выходами. Получены интересные практически значимые результаты по антимикробной активности и токсичности синтезированных соединений, что является несомненным преимуществом этой междисциплинарной работы.

Замечания по автореферату касаются допущенных опечаток, неточностей в схемах и терминологии, вопросов о влиянии стерических и электронных эффектов заместителей в нитрилоксиде на соотношение продуктов, предполагаемом механизме циклоприсоединения и планах по развитию некоторых направлений исследований, уточнения стереоизомерного состава использованных в реакциях хлоралкенов и некоторых экспериментальных подробностей.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их научными исследованиями и несомненной компетентностью в области химии гетероциклических соединений и медицинской химии, подтверждаемой соответствующими публикациями. Выбор ведущей организации обосновывается её широкой известностью своими достижениями в области химии гетероциклических соединений, способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– разработан высокоэффективный одnoreакторный метод синтеза широкого

ряда 5-(хлорметил)изоксазолов из альдоксимов и 2,3-дихлорпроп-1-ена – отхода хлорорганических производств;

– разработаны подходы к получению массива новых биологически активных функционализированных производных изоксазола на основе реакций 5-(хлорметил)изоксазолов с (3-аминопропил)силатраном, аминокислотами, биогенными аминами;

– синтезированы неизвестные ранее 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидрокситиофены – вещества, характеризующиеся высокими молярными коэффициентами экстинкции ($\sim 40\,000$) в ближней УФ-области (330-350 нм).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– впервые систематически изучено циклоприсоединение нитрилоксидов к хлоралкенам с различной стерической доступностью двойной связи, при этом установлено, что реакция с участием геминально дизамещенных алкенов (2,3-дихлорпропен, бис(2-хлораллил)сульфид), селективно приводит к 3,5-дизамещенным изомерам изоксазолов, тогда как при вицинальном расположении заместителей у кратной связи (1,3-дихлорпропен, 1,3-дихлорбут-2-ен) образуются смеси региоизомеров;

– изучена конденсация бис(изоксазолилметил)сульфидов с 1,2-дикарбонильными соединениями, определены параметры основности среды, способствующие протеканию реакции с оптимальным выходом.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– разработан эффективный однореакторный способ синтеза 5-(хлорметил)изоксазолов из альдоксимов и 2,3-дихлорпроп-1-ена;

– предложен оптимальный способ синтеза симметричных бис(изоксазолилметил)сульфидов, конденсацией которых с диэтилоксалатом в основно-каталитических условиях впервые получены 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидрокситиофены, характеризующиеся высокими молярными коэффициентами экстинкции ($\sim 40\,000$) в ближней УФ-области (330-350 нм), что может быть использовано при создании новых материалов;

– получены неизвестные ранее водорастворимые аддукты 5-(хлорметил)изоксазолов с аминокислотами, (3-аминопропил)силатраном и другими аминами, обладающие высокой антимикробной активностью в отношении непатогенных микроорганизмов различных таксонометрических групп (*E. durans*, *E. coli*, *B. subtilis*);

– оценка токсичности производных изоксазолов, проявляющих наилучшую антибактериальную активность, показала отсутствие острой токсичности ($LD_{50} > 6000$ мг/кг, мыши, перорально), а их цитотоксичность не превышает таковую для известного изоксазол-содержащего антибиотика оксациллина.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– для экспериментальных работ использовалось стандартизованное оборудование, результаты хорошо воспроизводятся;

– теоретические заключения основаны на проверяемых данных и согласуются с известными фактами;

– для доказательства структуры и исследования строения синтезированных соединений использованы современные физико-химические методы анализа: спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{29}Si , в том числе двумерные методики NOESY и HMBC, рентгеноструктурный анализ, ИК-спектроскопия, хроматомасс-спектрометрия, состав подтвержден данными элементного анализа.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании, выполнении экспериментов, интерпретации полученных результатов, обсуждении спектральных данных, подготовке публикаций по выполненной работе и формулировке выводов.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: желательно расширение ряда органических и неорганических оснований для анализа влияния их природы на выход 5-(хлорметил)-изоксазолов; в докладе следовало бы более четко сформулировать факторы, определяющие регионаправленность циклоприсоединения нитрилоксидов к хлоралкенам различного типа.

Соискатель Шатохина Н. С. ответила на задаваемые ей вопросы и согласилась с критическими замечаниями.

На заседании 20 декабря 2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Шатохиной Н.С. ученую степень кандидата химических наук за разработку подходов к получению широкого ряда производных изоксазольного ряда на основе реакций нитрилоксидов с хлорсодержащими алкенами, в том числе отходами хлорорганической промышленности, и изучение их свойств, что вносит существенный вклад в развитие химии гетероциклических соединений, обладающих практически полезными свойствами.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 13 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (1.4.3 - органическая химия, химические науки), участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 20, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
академик

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

22.12.2022 г.



Трофимов Борис Александрович

Арбузова Светлана Николаевна