

УТВЕРЖДАЮ:

Директор  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Иркутского института химии  
им. А.Е. Фаворского СО РАН  
д.х.н.



Иванов А.В.

"1" октября 2022 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН  
о диссертационной работе Шатохиной Нины Сергеевны, представленной на  
соискание учёной степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа "Функционализированные изоксазолы на основе хлоралкенов и нитрилоксидов. Синтез и антимикробная активность" выполнена в лаборатории галогенорганических соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Соискатель, Шатохина Нина Сергеевна, в 2018 г. окончила Химический факультет ФГБОУ ВО Иркутского государственного университета с присвоением квалификации магистра по направлению подготовки «Химия». В период подготовки диссертации проходила обучение в аспирантуре в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (03.09.2018 – 31.08.2022).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 г. ФГБУН Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Научный руководитель – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Кондрашов Евгений Владимирович.

### ВЫПИСКА

из протокола № 186 от 6 октября 2022 г. заседания специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 33 члена (из 39-ти, в т. ч. д.х.н. – 9, к.х.н. – 24) специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

СЛУШАЛИ: доклад по диссертационной работе Шатохиной Нины Сергеевны "Функционализированные изоксазолы на основе хлоралкенов и нитрилоксидов. Синтез и антимикробная активность".

В ОБСУЖДЕНИИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ: д.х.н., профессор Шаинян Б.А.; д.х.н., профессор Афонин А.В.; д.х.н., профессор Корчевин Н.А.; д.х.н. Беляева К.В.; д.х.н. Шемякина О.А.; к.х.н. Романов А.Р.; к.х.н. Лобанова Н.А.

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:** д.х.н., с.н.с. Шемякина О.А. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория фармацевтической и медицинской химии); к.х.н., с.н.с. Романов А.Р. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория галогенорганических соединений).

**Рецензии положительные.**

В процессе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие **ВОПРОСЫ:**

д.х.н., профессор Шаинян Б.А. Почему реакция бис(изоксазолилметил)сульфидов с диэтилоксалатом в присутствии метилата натрия не идет, а в изопропилате натрия выход целевого сульфида 77%. Чем принципиально отличаются 2 спирта метанол и изопропанол? Почему показали мезомерный эффект атома хлора, но не отразили индукционные эффекты в структуре хлоралкенов? В 2,3-дихлорпропене какой из двух атомов хлора более реакционноспособный?

д.х.н., профессор Корчевин Н.А. Нитрилоксиды реагируют с алкенами в одном направлении? Нет ли других изомеров?

д.х.н. Шемякина О.А. Чем объяснить преимущественное образование 5-хлорметил-изоксазола в реакции терминальных алкенов с нитрилоксидами, а в случае интернальных алкенов преимущественное образование 4-хлорметилизоксазолов. Какие электронные эффекты влияют на образование изоксазолинов? На основании каких данных устанавливали конфигурацию изомерных соединений 11 и 12 (4-(хлорметил)- и 5-(хлорметил)изоксазолинов)? Слайд 14 – как делали отнесение сигналов в спектрах ЯМР смеси соединений 15а и 15б (4-(хлорметил)- и 5-(хлорметил)изоксазолов)? В реакции 5-(хлорметил)изоксазола с сульфаниловой кислотой продукт представлен в виде цвиттер-иона, какие данные подтверждают это? Можно ли предположить, что производное пролина тоже находится в виде цвиттер-иона? Почему в вывод 2 из всех алкенов вынесен именно метод синтеза изоксазолов из 2,3-дихлорпропена? В чем заключается усовершенствованный метод синтеза 5-(хлорметил)изоксазолов? В чем особенность 2,3-дихлорпропена в отличие от других хлоралкенов, рассмотренных в работе?

д.х.н. Беляева К.В. Продуктом деструкции какого соединения является соединение 33 (этил-2-гидрокси-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)акрилат)? 2,3-ДХП и 1,3-ДХБ-2 в среде Et<sub>3</sub>N при нагревании устойчивы? Почему реакцию с 2,3-ДХП проводили в избытке субстрата, а в случае с 2-(2-(хлораллил)тио)-4,6-диметилпиримидином в избытке нитрилоксида?

д.х.н., профессор Афонин А.В. Каким образом устанавливалась конфигурация хлороксима? Почему на слайде 10 хлороксим в Z-конфигурации, а на слайде 13 в E-конфигурации.

к.х.н. Лобанова Н.А. Кетон 18 (4-хлорбутан-2-он) образуется в присутствии следовых количеств воды. Как вы получили из него побочный продукт с выходом 43%? Что известно в литературе о переходе хлоралкенов в кетоны? Подбор условий в реакции конденсации бис(изоксазолилметил)сульфидов с диэтилоксалатом проводили поэтапно?

В процессе обсуждения диссертационной работы были высказаны следующие **ЗАМЕЧАНИЯ**:

д.х.н. Шемякина О.А. В литературном обзоре, на усмотрение авторов, можно было бы убрать описание реакций нитрилоксидов с карбонильными соединениями и нитрилами. В главе "Обсуждение результатов" обосновать отнесение сигналов в спектрах ЯМР при установлении структур 4-(хлорметил)- и 5-(хлорметил)изоксазолинов, а также 4-(хлорметил)- и 5-(хлорметил)изоксазолов. Привести доказательства существования N-(изоксазолметил)сульфаниловой кислоты и изоксазольных производных аминокислот в форме цвиттер-ионов.

к.х.н. Романов А.Р. В "Обсуждении результатов" приведена возможная реакция гидролиза 1,3-дихлорбутена-2 до метилвинилкетона с последующим превращением его в изоксазол. Можно проверить эту гипотезу, проведя дополнительно синтезы с добавлением воды и в безводных условиях. При проведении оптимизации условий N-алкилирования (3-аминопропил)силатрана 5-(хлорметил)изоксазолами почему при соотношении реагентов 1:3 образуется смесь моно- и диалкилированных продуктов в соотношении 50:35; в тексте работы пояснить снижение выхода дизамещенного продукта. В главе "Обсуждение результатов" много экспериментальных подробностей.

д.х.н., профессор Шаинян Б.А. Необходимо сделать дополнительный вывод по результатам реакций с силатранами.

к.х.н. Арбузова С.Н. отредактировать выводы таким образом, чтобы в них были отражены все опубликованные статьи по теме диссертации.

По итогам обсуждения диссертации "Функционализированные изоксазолы на основе хлоралкенов и нитрилоксидов. Синтез и антимикробная активность" **принято следующее ЗАКЛЮЧЕНИЕ**:

**Актуальность работы.** Изоксазолы представляют собой интересный и весьма перспективный класс 5-членных гетероциклических соединений для синтетической органической химии, а также для медицинской и фармацевтической химии. Изоксазольный цикл является известным фармакофором: среди синтезированных производных изоксазолов найдены и введены в медицинскую практику антибактериальные препараты (сульфафуразол, сульфаметоксазол, оксациллин), нестероидные противовоспалительные средства ряда коксибов (Валдекоксиб, Парекоксиб), базисный противоревматический препарат (Лефлуномид), включенный в перечень ЖНВЛП. Известны гербициды, пестициды, потенциальные противовирусные препараты и цитостатики, содержащие изоксазольный цикл. В обзорной работе журнала Journal of Medicinal Chemistry отмечается, что изоксазольный цикл занимает 33 место из ста малых циклов по частоте использования в лекарствах.

С другой стороны, органическая химия изоксазолов весьма разнообразна. Помимо реакций заместителей в боковой цепи, внимание исследователей привлекают различные способы трансформации изоксазольного цикла: рециклизация в азирины под действием солей железа-II, перегруппировка Боултона-Катрицкого, фотохимические и термические перегруппировки. Каталитическое восстановительное раскрытие изоксазольного цикла приводит к ценным полупродуктам – β-аминоенонам, что используется, например, при получении синтетического витамина В12. Таким образом, разработка новых способов получения изоксазолов и изучение их свойств является актуальным.

Данная работа выполнялась в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Регистрационный номер 121021600264-5).

**Цель работы.** Создание подходов к функционализированным изоксазолам, обладающим практически полезными свойствами, на основе реакций нитрилоксидов с хлорсодержащими алкенами – отходами хлорорганической промышленности.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Изучено циклоприсоединение нитрилоксидов к хлоралкенам с различной стерической доступностью двойной связи. Установлено, что реакции с терминальными алкенами, такими как 2,3-дихлорпропен, бис(2-хлораллил)сульфид региоспецифично приводят к 3,5-дизамещенным изомерам изоксазолов. В отличие от этого, взаимодействие нитрилоксидов с интернальными алкенами – 1,3-дихлорпропеном и 1,3-дихлорбут-2-еном – протекает с образованием смеси региоизомеров. Найдено, что соотношение изомерных изоксазолинов, образующихся в реакции нитрилоксидов с 1,3-дихлорпропеном, близко к эквимолярному и зависит от объёма заместителя при нитрилоксидной группе. Циклоприсоединение (2,6-дихлорфенил)нитрилоксида к 1,3-дихлорбут-2-ену протекает более селективно и приводит к смеси 4- и 5-(хлорметил)изоксазолов в соотношении 97:3.

На основе взаимодействия 2,3-дихлорпропена с альдоксимами в присутствии различных окислителей разработан удобный одnoreакторный способ получения 5-(хлорметил)изоксазолов – ценных строительных блоков для синтеза биологически активных соединений. Синтетический потенциал 5-(хлорметил)изоксазолов продемонстрирован на примере их реакций с 3-(аминопропил)силатраном, аминокислотами и другими N- и S-нуклеофилами.

Основно-катализируемой конденсацией бис(изоксазол-5-илметил)сульфидов с диэтилоксалатом получены неизвестные ранее 2,5-бис(изоксазол-5-ил)-3,4-дигидрокситиофены – вещества, характеризующиеся высокими молярными коэффициентами экстинкции (~40 000 единиц) в ближней УФ-области (330-350 нм).

Проведена оценка антимикробной активности полученных в настоящей работе неизвестных ранее производных изоксазола в отношении непатогенных микроорганизмов различных таксонометрических групп. Определена зависимость бактериостатического действия от природы заместителей в положениях 3 и 5 цикла. Найдены соединения-лидеры, подавляющие размножение микроорганизмов в низких концентрациях (0.06 – 3 мкг/мл). Исследование острой токсичности на мышах показало, что полученные соединения-лидеры нетоксичны (относятся к 4 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76), также они обладают низкой цитотоксичностью (определено на клетках фибробластов кожи человека).

**Достоверность и надежность полученных результатов** обеспечена использованием современных методов анализа полученных соединений: методами спектроскопии ЯМР [ $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ], в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], ИК спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии, рентгеноструктурным анализом.

**Личный вклад автора.** Все изложенные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял эксперименты, участвовал в интерпретации экспериментальных данных, в подготовке и написании публикаций.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в международных изданиях, а также тезисы 5-ти докладов. Отдельные

результаты работы были представлены на XXIX Российской молодёжной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), I Всероссийской школе – конференции по медицинской химии (Новосибирск, 2021), Российском микробиологическом конгрессе (Псков, 2021), Международной научно-технической конференции «Современные технологии и научно-технический прогресс» (Ангарск, 2021).

Материалы диссертационной работы достаточно полно изложены в публикациях.

Автореферат диссертационной работы соответствует её содержанию.

Диссертационная работа отвечает требованиям пункта 14 "Положения о присуждении учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источники заимствования.

Диссертационная работа Шатохиной Н.С., представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук, **соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)**. Она является научно-квалификационной работой, в которой усовершенствованы методы генерирования нитрилоксидов из альдоксимов *in situ*, изучены процессы 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к хлоралкенам. Разработан эффективный одnoreакторный метод получения 3-органил-5-(хлорметил)изоксазолов, на основе которых синтезирован широкий ряд функциональных производных изоксазола и изучена их антимикробная активность.

Диссертационная работа "Функционализированные изоксазолы на основе хлоралкенов и нитрилоксидов. Синтез и антимикробная активность" Шатохиной Нины Сергеевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности **1.4.3. Органическая химия** в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01) при ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение принято на заседании специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

**Результаты голосования:** "за" – 30, "против" – нет, "воздержалось" – 3 (протокол № 186 от 6 октября 2022 г).

Заместитель председателя специализированной секции  
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"  
Учёного совета Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского  
СО РАН д.х.н., главный научный сотрудник лаборатории  
непредельных гетероатомных соединений ФГБУН ИрИХ СО РАН

Беляева К.В.

Секретарь специализированной секции  
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"  
к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории непредельных гетероатомных  
соединений  
ФГБУН ИрИХ СО РАН

Никитина Л.П.