

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной
работе ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный университет»



д.х.н., проф. Захаров В.П.

«20» _____ мар _____ 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» - на диссертационную работу Мухторова Лоика Гурговича «Синтез, строение и свойства нитробензо[*d*]оксазолов и 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с оксазолом», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

1. *Актуальность темы выполненной работы*

Разработка новых эффективных лекарственных средств является важнейшей задачей, выполняемой в рамках госпрограммы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы. При этом значительное количество действующих веществ лекарственных средств представлено производными азот- и кислородсодержащих гетероциклов. Поэтому создание библиотек соединений указанного ряда и скрининг их биологической активности являются одними из важных направлений исследований химиков-синтетиков и фармакологов. В этом ряду особое место занимают производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана и оксазола, производные которых нашли широкое применение в медицинской практике. С этой точки зрения работа Мухторова Л.Г., посвященная синтезу и первичному скринингу биологической активности соединений, содержащих фрагменты как бициклононана, так и оксазола, является своевременным и актуальным исследованием.

2. *Оценка содержания диссертации*

Представленная к защите диссертационная работа Мухторова Л.Г. изложена на 138 страницах машинописного текста, построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 110

наименований. Содержание полностью соответствует теме, целям и задачам работы.

Во введении раскрыты актуальность темы исследования, определены цель и задачи, сформулированы основные положения, обладающие научной новизной, показана практическая ценность работы.

В работе диссертанта изложению и обсуждению экспериментальных результатов предшествует обстоятельный литературный обзор, наглядно демонстрирующий состояние работ в области получения различных биологически активных гетероциклических систем на основе производных бензоксазола, и позволяющий понять, какие задачи стоят перед соискателем в свете существующих научных и практических проблем. Также автором показано, что существующие методики синтеза рассматриваемых объектов имеют ряд существенных недостатков (например, малодоступные субстраты, низкий выход продуктов, сложность из очистки) и намечен путь их преодоления. Отдельно рассмотрены антимикробная, противовоспалительная, цитотоксическая и гербицидная активности производных бензоксазола. Обзор написан хорошим языком, в нем отражены современные данные по рассматриваемым проблемам (70% цитируемой литературы опубликовано в текущем столетии).

Большую часть диссертации занимает обсуждение результатов собственных исследований. В работе представлен большой материал по синтезу и превращениям нитробензоксазолов.

В качестве исходных соединений для синтеза целевых динитробензо[*d*]оксазолов были использованы *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилины, полученные из 2-гидрокси-3,5-динитроанилина. При изучении реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина установлено, что для селективного *N*-ацилирования субстрата необходимо применять разные реагенты: систему муравьиная кислота/формиат натрия для *N*-формил-2-гидрокси-3,5-динитроанилина; уксусный ангидрид для *N*-метил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида; бензоилхлорид для *N*-фенил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида. Показано, что при взаимодействии 2-гидрокси-3,5-динитроанилина с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в пропаноне в присутствии NaHCO_3 образуется *N*-хлорметил-2-гидрокси-3,5-динитроанилид, тогда как при кипячении в 4-метилпентаноне-2 с выходом 75% получен 6,8-динитробензоксазион-3.

Целевые динитробензоксазолы были получены кипячением *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов в уксусном ангидриде в присутствии концентрированной серной кислоты. Однако не описанный в литературе незамещенный 5,7-динитробензо[*d*]оксазол по этой методике синтезировать не

удалось. Для получения этого соединения была разработана методика, в которой для циклизации пикраминовой кислоты использовали триэтоксиортоформиат.

Второй раздел посвящен нуклеофильным реакциям нитробензоксазолов. Подробно, в том числе с привлечением экспериментальных и квантово-химических методов, рассмотрены реакции нитробензоксазолов с *O*-, *N*-нуклеофилами и гидрид-ионом. Установлено, что в реакции субстратов с алкоксид-ионами и метиламином образуются исключительно продукты нуклеофильного присоединения по атому С-2 оксазольного цикла - 2-*R*-2-алкокси(метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазолиды щелочных металлов (Na, K, Cs). Показано, что при взаимодействии 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола с безводным пиперидином при 45-50°C в среде ацетона первоначально образуется (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолят пиперидиния, который при обработке 20%-ным водным раствором ортофосфорной кислоты переходит в кислую форму. Обнаружено, что при взаимодействии 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола с гидразингидратом при 25-30°C образуется 3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидробензо[*e*][1,2,4]триазин с выходом 81%. Предложен возможный механизм перегруппировки промежуточного С-2 аддукта. Исследование взаимодействия 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с NaBH₄ показало, что в отличие от *O*- и *N*-нуклеофилов присоединение гидрид-иона осуществляется по С-4 и С-6 атомам углерода динитробензольного кольца с образованием анионных моно- и диаддуктов Мейзенгеймера. С помощью квантовохимических расчетов методом DFT/B3LYP (def2-SVPD) исходных, промежуточных и конечных продуктов нуклеофильных реакций 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов выявлены кинетические, термодинамические и стерические факторы, влияющие на региоселективность процессов, представлены вероятные механизмы протекания реакций.

Следующий раздел диссертации посвящен синтезу насыщенных би- и трициклических соединений, содержащих фрагмент 3-азабицикло[3.3.1]нонана. Разработаны эффективные 2-х стадийные методы синтеза 2-*R*¹-10-*R*²-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додека-2(6),4-диенов, 10-*R*-2-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло-[6.3.1.0^{2.6}]додеканов и 3-*R*-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов, содержащих по два фармакофорных фрагмента - 3-азабицикло[3.3.1]нонанный и оксазольный.

Все синтезированные соединения надежно охарактеризованы по данным ПМР-, ¹³C-ЯМР- и 2D-ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии и РСА.

Заключительный раздел работы посвящен оценке практической значимости синтезированных соединений. Изучение фунгистатических свойств синтезированных соединений по отношению к распространенным возбудителям болезней сельскохозяйственных растений *in vitro* показало, что некоторые из веществ проявляют активность, сопоставимую или даже большую по сравнению с коммерческими препаратами. Показано, что тестируемые соединения не токсичны к растениям, и более того, в ряде случаев обладают ростостимулирующим действием.

В экспериментальной части приведены физико-химические и спектральные характеристики всех полученных соединений. Подробно описаны методики получения производных бензоксазола и их превращений. Можно утверждать, что приведенные методики вполне воспроизводимы, а применение комплекса современных инструментальных методов анализа обеспечивает высокий уровень доказательства структуры полученных соединений.

Завершают работу выводы, которые соответствуют поставленным задачам и в полной мере отражают полученные автором результаты. Достоверность и обоснованность основных выводов вытекает из использования апробированного набора современных физико-химических исследований.

Сделанное автором по итогам работы заключение вполне обоснованно и убедительно, поэтому работа может быть оценена как завершенное научное исследование, в котором решены все поставленные задачи. Работа грамотно оформлена.

Автореферат по содержанию соответствует диссертации и включает все основные положения и выводы. Оформление диссертации и автореферата диссертации соответствует требованиям ГОСТ Р. 7.0.11 «Диссертация и автореферат диссертации».

Основные материалы диссертации опубликованы в 21 работе, из них 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации, 2 из которых индексируются в базах Web of Science и Scopus.

3. Значимость для науки результатов диссертационных исследований автора

Оценивая научную значимость диссертационного исследования, необходимо отметить следующие наиболее важные моменты.

Установлено, что при взаимодействии 2-R-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с O-нуклеофилами с выходом до 98% образуются σ -аддукты по C2 атому углерода гетероцикла. С моонитропроизводными реакция не идет.

Показана возможность вовлечения 2-R-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов в реакции с N-нуклеофилами (аммиак, пиперидин, гидразин). Впервые обоснована и экспериментально продемонстрирована возможность реакции 2-R-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с гидрид-ионом. Установлено, что O- и N- нуклеофилы реагируют по C2 атому углерода оксазольного цикла, в то время как гидрид-ион взаимодействует с C4 и C6 атомами ароматического кольца.

На основе гидридных аддуктов 2-R-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов и *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов по реакции Манниха синтезирован ряд новых 1,8-динитро-3-окса-5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенов и 1,5-динитро-8-окси-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов, превращенных в производные 5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додекана. При повышении температуры реакции до 35–40°C образуются 1,8-динитро-3-окса-5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додеканы, содержащие в своей структуре восстановленный оксазольный цикл.

4. Значимость для практики результатов диссертационных исследований автора

Практическая ценность результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, определяется разработкой методик синтеза ряда неописанных в научной литературе производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана и оксазола. Установлено, что ряд синтезированных соединений обладают активностью по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений и могут представлять интерес для создания эффективных фунгицидных препаратов, а также использоваться для фундаментальных исследований – установлению взаимосвязи «структура-свойство».

Полученные в ходе выполнения исследований данные о спектральных характеристиках органических веществ, содержащих оксазольный и 3-азабициклононановый фрагменты, могут быть использованы при идентификации строения аналогичных гетероциклических соединений.

5. Конкретные предложения по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты представленной работы открывают перспективы разработки новых способов синтеза конденсированных полиазагетероциклов с узловым атомом азота и могут быть использованы при проведении научно-исследовательских и поисковых работ в научных организациях, занимающихся синтезом различных гетероциклических соединений: Московский

государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, БашГУ, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН, Исследовательский институт химического разнообразия (г. Москва), Ивановский химико-технологический университет, Институт физиологически активных веществ РАН, УФИХ РАН и в других научных центрах России.

Полученные результаты и рекомендации также могут быть использоваться в преподавании курсов лекций по органической химии и химии гетероциклических соединений в профильных российских ВУЗах.

6. Замечания по диссертационной работе

Вместе с тем следует отметить, что по содержанию диссертационной работы имеются следующие замечания.

1. Не обоснован выбор функционала при проведении квантово-химических расчетов в рамках теории DFT.
2. Из текста диссертации и автореферата непонятно, в рамках какой модели (континуальной или супермолекулы) учитывалось влияние воды как реакционной среды.
3. Автором предложена схема образования 3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидробензо[*e*][1,2,4]триазин при взаимодействии 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола с гидразингидратом. Однако механизм перегруппировки промежуточного C2 аддукта экспериментально не доказан.
4. П. 6 выводов сформулирован слишком обще, тем более что в тексте автореферата квантово-химическим расчетам уделено не так много внимания.
5. Ряд синтезированных автором соединений протестирован на росторегулирующую активность. Часть из них проявила ростостимулирующую активность. Однако наличие ростоингибирующей активности не всегда свидетельствует о токсичности соединения, как утверждает автор.
6. В экспериментальной части диссертации не все новые вещества охарактеризованы данными элементного анализа.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую весьма положительную оценку работы Мухторова Л.Г.

Таким образом, представленная диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором

исследований получены результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи разработки методов синтеза практически значимых производных бензоксазола и 3-азабицикло[3.3.1]нонана, вносящей значимый вклад в общую методологию развития химии гетероциклических соединений органической химии.

Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют областям исследований, включенных в паспорт специальности 02.00.03 – Органическая химия, а именно: п.1 «Выделение и очистка новых соединений»; п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»; п.7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство».

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г.).

Соискатель Мухторов Лоик Гургович **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Доклад соискателя был заслушан и обсужден на заседании кафедры органической и биорганической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» «20» мая 2019 г., протокол № 13.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой органической и биорганической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», доктор химических наук (02.00.03 - Органическая химия), профессор Талипов Рифкат Фаатович



Контактные данные:

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»

450076, г. Уфа, ул. З. Валиди, д. 32

Тел.: 8 (347) 229-97-29

e-mail: talipovrf@mail.ru

