

Отзыв официального оппонента
о кандидатской диссертации **Мухторова Лоика Гурговича** «Синтез,
строение и свойства нитробензо[*d*]оксазолов и 3-азабицикло[3.3.1]нонанов,
конденсированных с оксазолом», представленной на соискание ученой
степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Мухторова Л.Г. посвящена изучению способов синтеза, строения и свойств нитробензо[*d*]оксазолов и 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с оксазолом.

Известно, что производные оксазола, в том числе, бензо[*d*]оксазола широко применяются в качестве красителей (например, оксазоловый желтый, светло-желтый оксацианин), флуоресцентных отбеливателей, пестицидов (гербицид феноксапроп, инсектицид фозалон, фунгициды винклозолин, дихлозолинат и др.). Оксазольный структурный фрагмент входит в состав молекул ряда лекарственных препаратов, обладающих разнообразной биологической активностью, например, антимикробной (сульфоматоксазол, линезолид), противосудорожной (хлорзоксазон, оксозолам), нейролептической (дисперидон, параметадион).

С другой стороны, многие производные 3-азабицикло[3.3.1]нонанов проявляют различную биологическую активность, в том числе анальгетическую, противоопухолевую, психоаналептическую, антикоагулянтную; ряд 3-азабицикло[3.3.1]нонанов обладает инсектицидной и антибактериальной активностью. Кроме того, исключительный интерес к группе этих соединений обусловлен тем, что алкалоиды ряда аконитина, содержащие в своей структуре этот фрагмент, обладают высокой антиаритмической активностью.

Сочетание в молекуле оксазольного и азабициклононанового фармакофорных фрагментов расширяет спектр биологических свойств получаемых соединений. Поэтому получение новых полициклических производных, содержащих указанные структурные элементы, является актуальным направлением в органическом синтезе.

Цель работы сформулирована четко и позволяет составить ясное представление о направлении исследований, которые включают разработку эффективных подходов к получению нитробензо[*d*]оксазолов, изучение их строения и свойств, синтез на их основе насыщенных би- и трициклических соединений с фрагментом 3-азабицикло[3.3.1]нонана.

Диссертация представляет собой глубокое исследование, изложенное в соответствии с традиционной схемой, включающей следующие разделы: «Введение», «Литературный обзор», «Обсуждение результатов», «Экспериментальная часть», «Заключение» и «Список литературы». Диссертация изложена на 138 страницах печатного текста и содержит 18 схем, 21 таблицу и 42 рисунка.

Литературный обзор составлен на основании анализа 110 источников информации и включает различные способы получения производных бензоксазола и оценку биологической активности их представителей. Из обзора литературы следует, что химия оксазолов, имеющая почти полуторавековую историю, весьма актуальна и в настоящее время. Об этом свидетельствуют использованные автором источники, датированные 2017 г. Можно отметить, что обзор литературы достаточно подробно раскрывает существующие возможности синтеза новых производных ряда оксазолов, а также разнообразие их биологической активности и написан хорошим грамотным языком.

Автором с использованием оптимизированных им методик на основе 2-гидрокси-3,5-динитроанилина осуществлен синтез *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов, из которых далее были получены целевые динитробензоксазолы.

Далее исследовано взаимодействие нитробензоксазолов с различными нуклеофильными агентами (алкоксид-ионы, амины, гидрид-ионы) и выявлено влияние строения субстрата и реагента на способность к образованию σ -аддукта.

Представляются весьма интересными рассмотренные в работе реакции присоединения аминов к 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазолу. Установлено, что полученный при действии на него аммиаком в метаноле в присутствии поташа σ -аддукт взаимодействует с пиперидином с раскрытием оксазольного цикла (образуется (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидинил)-этилиденамино)фенолят пиперидиния), а при обработке гидразингидратом образуется новое производное триазина (3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидро[*e*][1,2,4]триазин).

Впервые осуществлено теоретическое и экспериментальное исследование реакции нуклеофильного присоединения тетрагидридоборат-иона к 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолам. Найдено, что в отличие от *O*- и *N*-нуклеофилов, при реакции с *N*-нуклеофилом реакция протекает по атомам углерода С-6 и С-4 ароматического кольца.

Впервые гидридные аддукты 2-R-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов были подвергнуты аминометилированию. При этом хотелось бы отметить синтетическое мастерство автора, которому удалось, варьируя температуру реакции в интервале 15-20 °С, выделить с высокими выходами ряд новых интересных соединений – 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диены и продукты их более глубокого восстановления – 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додеканы.

Весьма ценной в синтетическом плане представляется разработанная автором методика однореакторного синтеза на основе гидридных аддуктов N-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов ряда (1,5-динитро-8-окси-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов.

Чрезвычайно интересными с практической точки зрения являются представленные в работе результаты исследований фунгистатической активности и токсичности синтезированных веществ.

Структура всех полученных соединений убедительно подтверждена комплексом инструментальных методов анализа, таких как методы молекулярной спектроскопии (УФ, ИК-Фурье, ЯМР, включая двумерные гомо - COSY NOESY и двумерные – HMBC и HSQC ядерные корреляции), масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного и элементного анализа. Для характеристики реакционной способности полученных соединений автор умело использовал квантово-химические расчеты.

В целом диссертация Мухторова Л.Г. по своему уровню и объему, несомненно, соответствует уровню кандидатского исследования.

В качестве замечаний хотелось бы отметить следующее:

1. На стр. 27 указано, что «приведены оптимизированные условия проведения реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (3). В отличие от литературных данных продуктов *O*-ацилирования, а также *N,O*-диацилирования обнаружено не было». Было бы интересно подчеркнуть отличия предложенных автором оптимизированных методик от литературных прототипов.

2. На стр. 31 автор указывает, что «...попытки осуществить встречный синтез соединения 4а путем нитрования 2-гидроксифенилформамида (6), полученного из 2-гидроксианилина (5), сопровождались образованием смеси 3,5- и 2,4-динитропроизводных (4а и 7) в различных соотношениях (80:20) в зависимости от концентрации азотной кислоты», однако не сообщает как именно (какими методами) было установлено соотношение изомеров.

3. Строение не подтверждается элементным анализом. Элементный анализ подтверждает состав соединения.

4. На стр. 68 автор сообщает, что «...в ИК спектрах веществ **23a-n** валентные колебания карбонильной группы бицикла обнаруживают себя в области 1626-1697 см^{-1} , в тоже время С=О-группа кетонного фрагмента демонстрирует полосу при 1709-1712 см^{-1} ». Не совсем понятно, какую кетонную группу при этом он имел в виду.

5. Некоторые сомнения вызывает качество спектра ЯМР ^{13}C аддукта 15, приведенного на рис. 19, где ряд сигналов мало отличается от уровня шума.

6. Вызывает некоторое сомнение выбранная автором компоновка рисунков. Так, например, ряд рисунков (например, группы рисунков 27-31, 36-41) имеют одинаковое название. Понятно, что это фрагменты одного спектра, поэтому, возможно, было бы логичнее объединить эти рисунки под одним названием.

7. Не вполне понятно, чем руководствовался автор, называя одни и те же соединения в описании синтетической части гидроксианилинами, а при описании биологического тестирования – аминофенолами.

8. Для обозначения радикалов в названиях получаемых соединений по всему тексту диссертации используется латинская буква «R», которую, как правило, используют для обозначения пространственной конфигурации хирального центра.

9. В работе имеются опечатки и неудачные выражения (например, автор утверждает, что в ряду растительных алкалоидов, нашедших применение в медицине, присутствует кокаин).

Отмеченные неточности и незначительное количество опечаток никак не влияют на общую высокую оценку рассматриваемой работы.

Автореферат диссертации по структуре и содержанию полностью отражает содержание диссертации.

Основное содержание работы в полной мере нашло отражение в публикациях (8 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и 13 публикаций в других видах изданий).

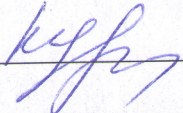
По результату рецензирования представленной к защите работы Мухторова Лоика Гурговича можно заключить, что рассматриваемая диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача, связанная с разработкой методов синтеза новых практически значимых соединений ряда нитробензо[d]оксазола и производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана,

включающих оксазольный фрагмент, исследованием их биологической активности и вносящая существенный вклад в развитие химии гетероциклических соединений.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в части формулы специальности: п. 1 – установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений; п. 2 – направленный синтез соединений с полезными свойствами и новыми структурами. В части области исследований: п. 1 – выделение и очистка новых соединений; п. 3 – развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п. 7 – выявление закономерностей типа «структура – свойство»,

По актуальности, научной новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической значимости полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям п.п. 9-14, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями), а ее автор **Мухторов Лоик Гургович**, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент
старший научный сотрудник
научно-исследовательской лаборатории
органического синтеза ФГБОУ ВО
«Курский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования РФ,
кандидат химических наук (02.00.08 – Химия
элементоорганических соединений), доцент

 Т.Н. Кудрявцева

Почтовый адрес: 305000 Курская область, г. Курск,
ул. Радищева, 33.

Тел.: 8-905-159-97-61

E-mail: labOS.kgu@mail.ru

