

ОТЗЫВ
официального оппонента о диссертационной работе
МУХТОРОВА ЛОИКА ГУРГОВИЧА
**«Синтез, строение и свойства нитробензо[*d*]оксазолов и 3-азаби-
цикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с оксазолом»,**
представленной на соискание учёной степени кандидата химических
наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

В современной органической химии значительная часть исследований посвящена гетероциклическим соединениям. Это обусловлено важной теоретической и практической значимостью данных соединений, которые достаточно часто находят применение в качестве биологически активных и лекарственных препаратов, фунгицидов, инсектицидов, гербицидов, флуоресцентных отбеливающих агентов, а также красителей. Поэтому для создания большого количества новых гетероциклических структур, которые могли бы обладать практически полезными свойствами, разрабатываются современные методы органического синтеза, позволяющие усложнять структуру целевой молекулы с помощью комбинации последовательных химических превращений. В этом плане весьма перспективными, в качестве исходных соединений, являются замещенные *орто*-аминофенолы, характеризующиеся высокой реакционной способностью. На основе данных соединений с помощью различных реакций, вероятно, можно получить большое количество азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений и протестировать их на различные виды биоактивности, применяя современные технологии высокопроизводительного скрининга *in vitro*. Однако для реализации этого необходимо решить такую важную и актуальную проблему как разработка высокоселективных и достаточно простых методов синтеза новых, перспективных в практическом отношении гетероциклических соединений. Именно решению данной проблемы и посвящена рассматриваемая диссертация Мухторова Л. Г., целью которой являлась разработка эффективных подходов к получению нитробензо[*d*]оксазолов и синтез на их основе насыщенных би- и трициклических соединений, содержащих фрагмент 3-азабицикло[3.3.1]нонана, изучение строения и свойств синтезированных гетероциклов, а также путей прак-

тического применения полученных соединений. Из этого следует, что тема диссертации **актуальна** и не вызывает сомнений.

Рецензируемая диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, 4 глав обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 110 наименований. Рукопись содержит 42 рисунка, 21 таблицу и 18 схем.

В литературном обзоре проанализированы имеющиеся в литературе данные по способам получения рассматриваемых в диссертации гетероциклических систем.

В экспериментальной части представлены физико-химические характеристики синтезированных соединений, что само по себе является достижением рецензируемой работы, существенной расширяющей арсенал доступных производных конденсированных гетеросистем с потенциальной биологической активностью.

В центральном разделе диссертации обсуждаются ее основные результаты, которые в обобщенном виде характеризуются научной новизной и практической значимостью проведенного исследования.

Успех работы в определенной мере обусловлен ее разумным планированием, в том числе – обоснованным выбором целевых структурных типов. Были намечены и реализованы пути их синтеза, функционализации и усложнения скелетона, при этом учитывались такие химические соображения, как легкость осуществления модифицирующих трансформаций и доступность используемых реагентов. В результате успешного решения поставленных в диссертации задач был получен представительный массив функционализированных (модифицированных) оксазольных структур, для большинства из которых была произведена оценка их биологической активности *in vitro*, позволившая определить соединения, обладающие фунгистатической и росторегулирующей активностью.

Таким образом, **научная новизна** рецензируемой диссертационной работы заключается в разработке методов получения новых производных нитробензо[*d*]оксазолов и 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с ок-

сазолом. Основные положения разработанных методов и проистекающие из них направления модификации базовых структур состоят в следующем.

1) Изучено химическое поведение нитробензоксазолов при взаимодействии с различными нуклеофильными агентами. Показано, что при взаимодействии 2-замещенных 5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с алкоксид-ионами образуются σ -аддукты по атому углерода С-2 гетероцикла. Однако, при проведении аналогичной реакции с 2-замещенными 5-нитробензо[*d*]оксазолами соответствующий анионный σ -комплекс образуется только с 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазолом.

2) Исследована реакция нуклеофильного присоединения аминов к 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазолу. Установлено, что 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазол в среде метанола при добавлении раствора аммиака в присутствии карбоната калия образует 2-метил-2-(метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазол калия. При взаимодействии этого же субстрата с пиперидином был выделен (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидинил)этилиден-амино)фенолят пиперидиния, а при действии гидразингидрата в среде метанола был получен 3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидро[*e*][1,2,4]триазин.

3) Проведено экспериментальное и теоретическое исследование реакции нуклеофильного присоединения гидрид-иона к 2-замещенным 5,7-динитробензо[*d*]оксазолам. В результате проведенных исследований установлено, что происходит селективное восстановление ароматического кольца субстрата под действием борогидрида натрия, предположены вероятные пути образования гидридных σ -аддуктов, доказано их строение. Показано, что с *N*-нуклеофилом реакция протекает по атомам углерода С-6 и С-4 ароматического кольца в отличие от *O*- и *N*-нуклеофилов, для которых центром атаки является атом углерода С-2 оксазольного цикла.

4) Гидридные аддукты 2-замещенных 5,7-динитробензо[*d*]оксазолов были введены в реакцию конденсации по Манниху с формальдегидом и первичными аминами, а также аминокислотами, в результате которой синтезирован ряд новых 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенов. Выявлено, что при повышении температуры реакции до 35–40

°С образуются 1,8-динитро-3-окса-5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]-додеканы, содержащие в своей структуре восстановленный оксазольный цикл.

5) Предложена и реализована методика синтеза ряда (1,5-динитро-8-окси-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов реакцией Манниха гидридных аддуктов *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов в мягких условиях. Показана возможность трансформации полученных производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана в производные 5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додекана в результате циклоконденсации под действием уксусного ангидрида.

Практическая ценность диссертационной работы связана с ее научными достижениями и усматривается, прежде всего, в том, что разработанные в ней методы расширяют возможности синтетического использования производных бензоксазолов и предоставляет подходы к получению широкого круга биологически активных веществ. А именно, разработана методика циклизации 2-гидрокси-3,5-динитроанилина под действием триэтоксиформиата в не описанный в литературе 5,7-динитробензо[*d*]оксазол.

При изучении реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина установлено, что для *N*-ацилирования субстрата используются разные реагенты: систему муравьиная кислота/формиат натрия для *N*-формил-2-гидрокси-3,5-динитроанилина; уксусный ангидрид для *N*-метил-2-гидрокси-3,5-динитроанилина; бензоилхлорид для *N*-фенил-2-гидрокси-3,5-динитроанилина. Показано, что при взаимодействии 2-гидрокси-3,5-динитроанилина с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в пропаноне в присутствии гидрокарбоната натрия образуется *N*-хлорметил-2-гидрокси-3,5-динитроанилин, тогда как при кипячении субстрата в 4-метилпентаноне-2 получен 6,8-динитробензоксазион-3.

Изучение фунгистатических свойств синтезированных соединений по отношению к распространенным возбудителям болезней сельскохозяйственных растений *in vitro* показало, что отдельные представители проявляют активность, сопоставимую или даже большую по сравнению с коммерческими препаратами. Показано, что тестируемые соединения не токсичны к растениям, и в ряде случаев обладают ростостимулирующим действием.

Достоверность полученных в диссертации результатов и обоснованность выносимых на защиту научных положений и выводов обеспечены использованием комплекса современных методов изучения строения органических соединений: тщательный анализ ЯМР спектров на ядрах ^1H и ^{13}C , в том числе широким привлечением для структурных отнесений двумерных спектров (HMBC, HSQC); анализом масс-спектрометрических данных, в том числе высокого разрешения (HRMS-ESI); привлечением во многих случаях результатов рентгеноструктурного анализа; квантово-химические расчеты проводили методом DFT/B3LYP. Следует отметить высокую квалификацию диссертанта как химика-синтетика и уверенное владение методами физико-химического анализа, что в совокупности позволило выделить и идентифицировать сложные конденсированные гетероциклические структуры.

Результаты работы изложены в 21 работе, в том числе в 8-ми статьях в журналах, рекомендованных ВАК, из которых в международных системах цитирования – Web of Science – 1 (Журнал органической химии), Scopus – 1 (Известия ВУЗов. Химия и хим. технология). Результаты диссертационного исследования апробированы на 9 международных и всероссийских конференциях. Представленные публикации позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности. Автореферат диссертации в целом отражает суть и выводы проделанной работы.

Принципиальных замечаний по работе нет. В порядке дискуссии считаю необходимым отметить следующее:

1) Вызывают вопросы ^1H ЯМР спектры соединений **4 (a-d)** и **17 (4a – рис. 1 стр. 28; 17 – рис. 20 стр. 53 диссертации)**, поскольку на представленных рисунках и в разделе 3 «Экспериментальная часть» не указано расположение атома водорода гидроксильной группы.

2) Вопрос отнесения сигнала атома C-2 на ^{13}C ЯМР спектрах соединения **12a**, аддукта **15**, имеющих sp^3 -гибридизацию, остается дискуссионным.

3) Осталось неясным, какие продукты образуются при взаимодействии соединения **11b** с метоксидом натрия, так как в тексте указано, что образуется анионный аддукт **13b**, а в таблице 7 – два продукта **13b** и **14b**, соотношение которых 1:1.

4) Возникает вопрос: есть ли необходимость нумеровать соединения при условии того, что они не образуются (соединения **13c** и **14c** схема 8, таблица 7 диссертации; соединения **11c** и **12c** схема 8, таблица 5 автореферата).

5) Уточните, какой депротонирующий агент был использован для реакции нуклеофильного присоединения аминов (схема 10 стр. 51), так как в тексте диссертации указан карбонат цезия, а на схеме карбонат калия.

6) Следует указать в какой области находятся атомы углерода $C^{2'}/C^{6'}$ соединения **17**, поскольку из имеющегося рисунка 21 (стр. 53) это не очевидно.

7) Вопрос нумерации атомов соединений **20 (a-g)** (схема 15) остается дискуссионным.

8) Вызывает возражение утверждение о том, что «структура (строение) доказана элементным анализом» (стр. 27, 55, 68 диссертации).

9) Некорректность в оформлении некоторых 1H и ^{13}C ЯМР спектров.

10) Список литературы оформлен не по ГОСТу.

11) В качестве рекомендации: хотелось бы видеть патенты РФ, подтверждающие новизну полученных результатов, а также приоритет автора в этой области.

В целом диссертация и автореферат написаны научным языком и достаточно хорошо оформлены. Тем не менее, в них встречаются досадные технические погрешности.

1) Неудачные выражения (с. 6, 7, 12, 13, 16, 17, 18, 27, 29, 33, 34, 43, 48, 49, 55, 60, 75, 82 диссертации, с. 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 14 автореферата); неточные или непонятные фразы (с. 10, 11, 28, 36, 37, 54, 62, 68, 78 диссертации).

2) Пунктуационные ошибки на с. 7, 10 автореферата; с. 13, 48 диссертации.

3) Опечатки на с. 6 автореферата; с. 10, 15, 19, 23, 32, 36, 38, 39, 41, 65, 76 диссертации.

4) Нумерация страниц содержания не соответствует нумерации страниц текста.

5) Несоответствие названий отдельных глав содержания названиям, указанным в тексте работы.

Сделанные замечания по сути изложенного материала и выявленные текстовые погрешности не существенны и не умаляют несомненных достоинств рецензируемой диссертации. Она представляет собой хорошо спланированное и завершенное научное исследование, выполненное в одной из самых динамично развивающихся областей химии - химии гетероциклических соединений. Достоверность полученных в диссертации данных обеспечена использованием широкого арсенала современных методов органического синтеза и физико-химических методов исследования строения органических соединений. Научная новизна и практическая ценность результатов диссертационной работы, достигнутых путем тщательного обобщения и анализа собственных экспериментальных данных, а также их интерпретации в контексте критичного сопоставления с данными литературных источников, позволяют считать сделанные в ней выводы обоснованными и убедительными.

Цели и задачи работы, объекты исследования, методология экспериментов, обработка и трактовка результатов *соответствуют паспорту заявленной 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».

Таким образом, представленная диссертация является законченной 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 нитробензо[*d*]оксазолов и 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с оксазолом, вносящей значимый вклад в общую методологию развития химии гетероциклических соединений.

Считаю, что диссертационная работа Мухторова Лоика Гурговича «Синтез, строение и свойства нитробензо[*d*]оксазолов и 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, конденсированных с оксазолом» по актуальности, по-

ставленным задачам, уровню их решения, научной новизне и практической значимости *соответствует требованиям ВАК* Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор Мухторов Лоик Гургович *заслуживает присуждения ученой степени* кандидата химических наук по специальности 02.00.03 Органическая химия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры общей и физической химии
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
технический университет»,
доктор химических наук, доцент
(02.00.03 Органическая химия)

Чиркова

Ж.В. Чиркова

31 мая 2019 г., Ярославль

Контактные данные:

ФИО: Чиркова Жанна Вячеславовна

Почтовый адрес: 150023, Ярославль, Московский пр., 88.

Телефон: +7 (915) 967-64-50

E-mail: chirkovazhv@ystu.ru

Наименование организации (полное/сокращенное): Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет» / ФГБОУ ВО «ЯГТУ»

Подпись Чирковой Ж.В. заверяю:

Проректор по научно-инновационной работе,
и.о. декана химико-технологического факультета
ФГБОУ ВО «ЯГТУ»,
д.х.н., профессор

А. В. Колобов

А. В. Колобов

