

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе В.А. Постнова "Синтез новых оксазолсодержащих систем и их сульфопроизводных", представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа В.А. Постнова посвящена исследованию методов синтеза и свойств оксазолсодержащих молекулярных систем, содержащих в своем составе сульфонильные фрагменты.

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, заключения и списка литературы. Работа изложена на 186 страницах и включает 68 схем, 18 рисунков и 7 таблиц. Список литературы насчитывает 82 источника.

Во Введении обоснована актуальность исследования, поставлены цели, отражена апробация работы, сформулирована научная новизна и практическая значимость диссертации, положения, выносимые на защиту.

В Литературном обзоре рассмотрены современные литературные данные по синтезу и функционализации молекулярных систем, содержащих оксазолный цикл и сульфонилсодержащие фрагменты. Данный раздел завершается Обобщением, в котором автор обосновывает основные направления исследований.

Актуальность избранной темы.

Тема диссертационной работы В.А. Постнова является важной и актуальной. Одним из современных направлений исследований в области химии гетероциклических соединений является исследование подходов к синтезу многоядерных оксазолсодержащих молекулярных систем и возможность их химической модификации для получения широкого ряда производных, содержащих сульфонильные фрагменты, например, сульфамидные и алкилсульфогруппы. Получение новых соединений, сочетающих в своей структуре указанные группировки, существенно увеличивает шанс нахождения среди них веществ, потенциально обладающих биологической активностью. Поиск подобных структур с новым взаимоположением фармакофорных групп может оказаться достаточно плодотворным.

Это и обуславливает актуальность проблемы поиска методов синтеза и химической модификации оксазолсодержащих систем. Представленная работа является частью исследований, проведенных в соответствии с календарными планами бюджетных, внебюджетных и инициативных НИР, выполненных в Научно-образовательном центре «Инновационные исследования» Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского» в 2011-2014 гг.

Целью работы, как постулирует соискатель, явилась разработка методов синтеза ряда новых сульфосодержащих гетероциклических систем - производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов, обладающих большим химическим разнообразием, являющихся потенциально биологически активными соединениями.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выносимые на защиту, сформулированы так:

МГУДТ	
Входящий №	83-01-137
Дата	08 ИЮН 2016

- синтез 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов и установление их строения совокупностью методов физико-химического анализа;
- синтез сульфамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов и установление их строения совокупностью методов физико-химического анализа;
- синтез сульфалкановых кислот на основе 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов и установление их строения совокупностью методов физико-химического анализа;
- теоретическое определение способности синтезированных соединений проникать через гематоэнцефалический барьер, стенки желудочно-кишечного тракта и связываться с белками плазмы крови.

Эти положения нашли подтверждение в химической и экспериментальной частях работы.

Глава 2 Химическая часть (с. 38-74) содержит результаты исследований и их обсуждение.

В разделе 2.1 (с. 38-51) предложен и реализован подход к формированию систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазола. Ацетофеноны или ацетилтиофены подвергали бромированию, полученные бромкетоны превращали в гидробромиды аминов (по реакции Делепина), которые действием этилоксалилхлорида трансформировали в этиловые эфиры *N*-(2-оксо)щавелевой кислоты. Последние при циклоконденсации превращали в эфиры оксазолкарбоновых кислот. Целевые продукты получены соискателем, их структура однозначно доказана совокупностью результатов физико-химических методов исследования. Автор квалифицированно применяет различные инструментальные методы: масс-спектрометрию и спектроскопию ЯМР ¹H.

В разделе 2.2 описан синтез сульфонилзамещённых 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов (с. 51-68). Изучены возможности введения сульфохлоридной группы, возможные варианты замещения, превращение сульфохлоридов в сульфамиды и сульфоновые кислоты. Автор разработал методы синтеза ряда функциональных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов с целью получения большого химического разнообразия новых сульфонилпроизводных – потенциальных биологически активных соединений.

И этот раздел работы отличается тщательностью проведения экспериментов и идентификации полученных соединений посредством масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ¹H. В тех случаях, когда метод спектроскопии ЯМР ¹H не являлся достаточным для определения региоселективности внедрения сульфохлоридной группы (в тиенилоксазолах) соискатель обоснованно применил метод NOESY и однозначно доказал структуру полученных соединений.

В разделе 2.3 (с. 69-74) посредством нейронно-сетевого моделирования и построения карт Кохонена (программы ChemoSoftTM, Smart Mining v1.01) соискателем проведены прогностические эксперименты для установления фармакологических свойств сульфопроизводных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов, синтез которых представлен в предыдущих разделах.

По Главе 2 следует заметить, что в ней стоило указать выходы целевых продуктов (с. 44, 45, 56, 59, 62), а не только в Главе 3, как это сделал автор.

Глава 3 (Экспериментальная часть, с. 75-175) весьма объёмна, что определяется подробным описанием методик синтеза и установления структуры синтези-

рованных соединений, многие из которых не описаны в литературе. Рассмотрение этого раздела позволяет сделать вывод о надежности и воспроизводимости методик и достоверности полученных результатов.

Таким образом, обоснованность научных положений, их достоверность и новизна не вызывают сомнений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Выводы по работе (Заключение) вполне обоснованы, соответствуют проведённым исследованиям и поставленным целям и обладают научной новизной.

- о предложении и реализации синтетического плана формирования систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов на основе доступных исходных соединений, их превращении в разнообразные кетоамиды с последующей реакцией циклоконденсации кетоамидов до целевых продуктов (вывод 1) Базируется на результатах исследования, представленных в разделе 2.1 (с. 39-46).

- о высокоселективном образовании в ряде случаев сульфокислот 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов при использовании серной кислоты в качестве агента циклоконденсации кетоамидов (вывод 2) основан на материалах раздела 2.1.3 (с. 46-50).

- о возможности расширения круга синтезируемых 5-фенил и 5-тиенилоксазолов за счёт использования реакций гидролиза и декарбоксилирования (вывод 3) подтвержден результатами, представленными в разделе 2.1.2.

- о вариантах и закономерностях введения сульфохлоридной группы в фенильные и тиенильные ядра систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазола различного строения, а также о направлениях замещения в зависимости от строения ароматической части 5-фенил- и 5-тиенилоксазола (вывод 4), следует из материалов раздела 2.2 (с. 51-65).

- о разработке методов синтеза различных сульфонилзамещённых 5-фенил и 5-тиенилоксазолов, синтезе 120 сульфамидов и 60 сульфоновых кислот - производных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов, а также возможности создания на их основе оригинальных комбинаторных библиотек для проведения медико-химических исследований (вывод 5) обоснован в разделе 2.2 (с. 66-69) результатами синтеза и подтверждением строения соединений о данными спектральных анализов.

- о результатах исследования фармакологических свойств полученных веществ с помощью карт Кохонена и составлении прогноза потенциальных типов биологической активности производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов (вывод 6) базируется на результатах исследований, представленных в разделе 2.3 (с. 69-74).

Выводы 1-6 обоснованы, достоверны, обладают научной новизной и соответствуют проведённым исследованиям и поставленным целям. Вывод 2 носит частный характер.

Практическая значимость работы также не вызывает сомнений. Проведен синтез 210 новых соединений, содержащих в структуре оксазольный цикл в сочетании с карбоксамидными, сульфамидными или сульфо-группами. С помощью комплекса методов физико-химического анализа получена обширная база спектральных характеристик синтезированных соединений.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна не вызывают сомнений.

Замечания и вопросы.

1. Соискатель отмечает, что “Оксазольный цикл, несмотря на электроноакцепторный характер, проявляет себя как *пара*-ориентант” (с. 52), однако никак не комментирует это противоречие. Отсюда утверждение о совокупности ориентирующего влияния *n*-метил- или *n*-метокси-заместителей и оксазольного фрагмента не выглядит корректным (с. 55).

2. Автор указывает на то, что “для синтеза производных оксазола, содержащих метоксигруппу... **2.11(3,8,13)** пришлось использовать хлорокись фосфора, что приводило к снижению выхода целевых продуктов” (с. 50). Можно предположить что после циклизации десульфирование сульфокислот **2.12(1-3)** позволило бы получить 5-(4-метоксифенил)оксазолы с более высокими общими выходом.

3. В тексте диссертации имеется ряд неточностей. Так, оксазол – это пятичленный гетероцикл с атомом азота в позиции 3, а не 2 (с. 8). Автор пишет: “...добавляли цианамид...”, но на схеме 1.37 изображен ацетонитрил (с. 27). В соединениях **1.77** α -С-атом находится при сульфонильной, а не при сульфогруппе (с. 24). Замечание можно сделать по заголовкам разделов 1.2.1 (с. 30) и 1.2.2 (с. 32): автор описывает синтез сульфононов, а не сульфопроизводных.

Неправильно представлена формула силикагеля - SiO_3 (силикагель - $n\text{SiO}_2 \cdot m\text{H}_2\text{O}$) (Схема 1.41, с. 29). В соединениях **2.18-2.20** заместитель R_1 не может быть Ph, 4-(Me) C_6H_4 , 4-(MeO) C_6H_4 (Схема 2.9, с. 52).

После заголовка “Общая методика получения этиловых эфиров оксазол-2-карбоновой кислоты **2.11(3,8,13)**” (с.101) приводится идентификация соединений, не являющихся этиловыми эфирами.

4. В работе отсутствует список сокращений и обозначений, и не все использованные автором сокращения общеприняты (ДХМ – дихлорметан (с. 15), Th – тиенил (с. 39, 44). Имеются многочисленные неточности в ссылках на литературные источники (Список литературы, с. 178). Так, ссылки 81 и 82 не относятся к упомянутым в тексте “комбинаторным рядам неописанных сульфамидов **2.14**”

5. Встречаются неточные или неудачные термины: “сульфофункционализация” (с. 51), “сульфалкановые кислоты” (сс. 51, 52, 54, 59, 62, 66, 176), “карбоксовая кислота” (сс. 93-96), “бензенсульфовая кислота” (с. 100), “2-эфирзамещённые оксазолы” (с. 176).

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением.

В.А. Постнов выполнил значительное исследование, посвященное разработке методов синтеза и установлению структуры новых органических соединений. Рассмотрение работы позволяет утверждать, что она выполнена квалифицировано с привлечением физико-химических методов для достоверного определения структуры полученных соединений. Представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей важное значение для химии гетероциклических соединений – многоатомных оксазолсодержащих систем и их сульфонилпроизводных, способных найти применение в качестве биологически активных веществ.

Основные результаты диссертации изложены на 6 конференциях различного уровня. По теме работы опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и 1 статья в международном журнале. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в частях 1 - выделение и очистка новых соединений, 3 - развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, 8 - моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

По актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности результатов, научной новизне и практической значимости диссертационная работа “Синтез новых оксазолсодержащих систем и их сульфопроизводных” соответствует критериям п. 9 Постановления Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. о порядке присуждения учёных степеней, а её автор – В.А. Постнов - заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Плахтинский
Владимир
Владимирович

Российская Федерация, 150023,
г. Ярославль, Московский пр-т, 88
(4852) 44 05 29
plakhtinskiyv@ystu.ru

02.06.2016.

ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный
технический университет»
профессор кафедры органической
и аналитической химии, д-р хим. наук

Подпись В.В. Плахтинского заверяю:
Ученый секретарь совета Ярославского
государственного технического
университета, профессор, д-р хим. наук



И.Г. Абрамов