



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор по НИР Тульского
государственного педагогического
университета имени Л.Н. Толстого
Подрезов К.А.

10 декабря 2014 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Шумиловой Людмилы Александровны «Синтез новых бициклических изоксазолсодержащих систем и их сульфопроизводных», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук в Диссертационный Совет Д 212.144.07 при Московском государственном университете дизайна и технологий по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Представленная на отзыв диссертационная работа Шумиловой Л.А. посвящена разработке эффективных методов синтеза новых сульфопроизводных изоксазола, изучению их свойств и поиску областей их возможного практического применения.

Актуальность выбранной темы подтверждается тем, что химия изоксазолов является одним из перспективных и интенсивно развивающихся направлений современной химии гетероциклических соединений. За последние годы в ряду производных изоксазола обнаружены соединения с различными видами биологической активности, в частности, цитостатической, антибактериальной (например, антибиотик сульфометоксазол), противовирусной, фунгицидной, гербицидной и др.

Научную новизну диссертационной работы Шумиловой Л.А. составляет разработка оригинальных подходов к синтезу бициклических изоксазолсодержащих соединений и их последующая функционализация с целью получения перспективных биологически активных соединений.

Рецензируемая работа состоит из 135 страниц машинописного текста, включает введение, три главы, выводы и список литературы из 52 источников; содержит 21 рисунок, 4 таблицы и 28 схем.

Во введении автором обоснованы актуальность и важность проведенных исследований, её научная новизна и практическая значимость, сформулирована цель работы, представлены положения, выносимые на защиту. В обосновании выбора темы и объектов исследования автор подчеркивает простоту и доступность исходных реагентов – эфиров ароматических и гетероциклических карбоновых кислот, гетероциклических альдегидов, ацетиленов, ацилгетероциклических соединений, являющихся удобными синтонами для получения разнообразных гетерил- и арилизоксазолов.

Литературный обзор автор вполне логично посвятил анализу работ, в которых освещается проблема синтеза и реакционной способности сульфопроизводных изоксазола. Следует отметить, что обзор строго систематизирован, большое значение уделено синтезу бициклических изоксазолсодержащих систем, известным биологически активным сульфопроизводным изоксазола.

В химической части автором описаны и обсуждены собственные результаты исследований по теме работы, которые изложены в четырех основных разделах.

В первом разделе изложены результаты по изучению новых подходов к синтезу двухядерных 5-арил- и 5-гетерилзамещенных изоксазолов и их дальнейшей функционализации. В качестве исходных соединений в многостадийном процессе получения целевых продуктов использован диметилноксид и ряд ацетиларенов и ацетилгетериленов (производных фурана и тиофена), взаимодействие которых в реакции сложноэфирной конденсации Кляйзена в присутствии гидрида натрия приводит к соответствующим 1,3-дикетонам. Дальнейшее взаимодействие последних с гидроксиламином в этаноле приводит к получению метиловых эфиров 5-арил- и 5-гетерил-3-изоксазолкарбоновых кислот. Удивительно, что, несмотря на несимметричность исходных 1,3-дикетонных соединений и возможность образования региоизомерных изоксазолов, в выбранных условиях (избыток гидроксиламина, 1,5-часовое кипячение в этаноле) образуется только один продукт. Расположение связи N-O в изоксазольном цикле было подтверждено данными масс-спектрометрии, а также термической рециклизацией изоксазолкарбоновых кислот в соответствующие кетонитрилы. Из изоксазолкарбоновых кислот были синтезированы соответствующие карбоксамидные производные, которые в свою очередь подвергались дальнейшей функционализации с помощью реакции сульфохлорирования в избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида. При этом было установлено, что замещение происходит региоселективно в арильное, тиофеновое или фурановое кольцо, для чего автор использовал двумерную корреляционную ЯМР-спектроскопию NOESY. На основе полученных сульфонилхлоридов путем взаимодействия их с алифатическими и ароматическими аминами в присутствии пиридина в ацетонитриле была синтезирована комбинаторная библиотека сульфамидных структурных аналогов.

Во втором разделе химической части автор обсуждает результаты исследований, связанных с получением 4-гетерилизоксазолов и их сульфонамидных производных. Л.А. Шумиловой разработана двухстадийная схема синтеза 4-фурил- и 4-тиофенил-3,5-диметилизоксазолов. На первой стадии, при взаимодействии 2- и 3-альдегидов фурана и тиофена с нитроэтаном были получены продукты нитроальдольной конденсации, последующая циклоконденсация которых со второй молекулой нитроэтана в щелочном

водно-спиртовом растворе при комнатной температуре дает 3,5-диметил-4-гетерилизоксазолы с выходом 44-92%. На основе полученных 4-гетерилизоксазолов были синтезированы соответствующие сульфонилхлориды путем взаимодействия их с хлорсульфоновой кислотой. Взаимодействием сульфонилхлоридов с алифатическими и ароматическими аминами в присутствии пиридина были синтезированы комбинаторные ряды сульфонамидных структурных аналогов, предназначенных для дальнейших медико-химических исследований. Для ряда сульфонамидных производных были записаны двумерные корреляционные ЯМР-NOESY спектры с целью подтверждения положения сульфогруппы в тиофеновом или фурановом фрагментах продуктов сульфохлорирования.

Далее, в диссертации рассмотрены вопросы синтеза 3-арил- и 3-тиофенилизоксазолов и их сульфонамидных производных. Синтез 3-арил-5-аминозамещенных производных изоксазола является одним из наименее изученных направлений химии изоксазола. Причем, в исследования вовлечено большое разнообразие объектов, т.к. в данном случае подразумевается возможность использования производных бензола и тиофена в качестве арильного фрагмента. Благодаря наличию нескольких реакционных центров, данная система обладает большим синтетическим потенциалом, что достаточно убедительно показано в данной работе. Построение изоксазольного фрагмента в таких системах автор видит через последовательное использование реакций сложноэфирной конденсации с участием ацетонитрила и доступных метиловых эфиров ароматических и гетероциклических карбоновых кислот в присутствии гидрида натрия и циклоконденсации образующихся кетонитрилов при взаимодействии с гидроксиламином. Обнаружено, что в 3-арил-5-аминопроизводных изоксазола аминогруппа активна по отношению к ацилирующим агентам, а получаемые амиды могут быть подвержены сульфофункционализации по арильному, изоксазольному, так и одновременно по обоим фрагментам. На основе полученных сульфонилхлоридов были синтезированы соответствующие моно- и дисульфонамиды. Выявленные автором закономерности реакций сульфонилхлорирования представляются нам важными для целенаправленного синтеза полифункциональных замещенных изоксазола.

Значительный практический интерес представляет проведенное диссертантом прогнозирование потенциальной биологической активности сульфонамидных производных бициклических изоксазолсодержащих систем (раздел 2.4). Для каждого соединения из комбинаторных библиотек были рассчитаны значения основных молекулярных дескрипторов. На основании полученных расчетов и с помощью тренировочных выборок были построены самоорганизующиеся карты Кохонена. В результате были выявлены соединения, обладающие с высокой долей вероятности способностью к проникновению

через гематоэнцефалический барьер и стенки желудочно-кишечного тракта, а также связыванию с белками плазмы крови.

Соискатель синтезировал, идентифицировал и предложил к практическому применению широкую гамму новых гетероциклических соединений, которые подробно описаны в экспериментальной части диссертации. В этом разделе диссертационной работы Л.А. Шумиловой содержатся подробные сведения об исходных веществах, растворителях, о методиках синтеза и выделения соединений и их идентификации, а также о методиках аналитического контроля. Следует отметить, что на всех этапах экспериментальной работы автор убедительно доказывал структуры образующихся соединений, используя необходимые физико-химические анализы – ЯМР-спектроскопию, в том числе NOESY-эксперименты, а также данные масс-спектрометрии, ВЭЖХ. Применение такого комплексного подхода к идентификации синтезированных соединений позволяет утверждать, что полученные в работе результаты вполне достоверны, а ее автор является квалифицированным химиком-органиком.

Можно констатировать, что совокупность материалов, представленных в химической и экспериментальной части свидетельствует о несомненной научной новизне и практической ценности работы. Все полученные в работе результаты хорошо проанализированы и систематизированы. Выводы диссертационной работы являются вполне аргументированными обобщениями.

Диссертация хорошо оформлена, ее содержание изложено грамотно, четко и логично. Замечания, которые возникают при прочтении работы, не касаются существа выводов и носят, главным образом, дискуссионный характер:

1. Из данных, представленных в табл. 2.1-2.3, следует, что для синтеза многочисленных сульфамидных и карбоксамидных производных 2.12, 2.17, 2.25-2.27 автор в качестве аминной компоненты использует только пирролидин, морфолин и 4-метоксианилин. Хотелось бы уточнить: чем был обусловлен выбор этих трех реагентов?

2. Автором обнаружен необычный факт региоспецифичного взаимодействия гидросиламина с одним из электрофильных центров несимметричных 1,3-дикетонов (раздел 2.1), что противоречит литературным данным, согласно которым в подобных реакциях обычно образуется смесь продуктов циклоконденсации. Далее, на стр. 28 рукописи утверждается, что «Региоспецифичность реакции была подтверждена данными ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии». Возможно, здесь речь идет о наблюдении этими методами только одного региоизомерного изоксазола? Для однозначного доказательства строения 5-арил- и 5-гетерилизоксазолов можно рекомендовать воспользоваться методом рентгеноструктурного анализа.

3. На стр. 42 приведена схема образования 2,3-диметил-4-гетерилизоксазолов. Однако автор не обсуждает механизм этой интересной реакции, включающей, очевидно, процессы взаимодействия нитровинильного фрагмента с анионом нитроэтана, образования аддукта Михаэля и внутримолекулярной циклоконденсации последнего. В то же время, предположения автора, подкрепленные, например, квантово-химическими расчетами, могли бы быть предметом полезной дискуссии.

4. В разделе 2.4 не приведены расчеты ошибок карт Кохонена.

5. На наш взгляд, в литературный обзор следовало включить раздел, посвященный краткому анализу известных методов формирования изоксазольного цикла, что, несомненно, способствовало бы правильной оценке как современной ситуации, так и вклада выполненного диссертантом исследования в химию изоксазолов. С этой целью можно рекомендовать автору ознакомиться с последними обзорами по химии изоксазола, например, статьей Pinho e Melo T.M.V.D. Recent Advances on the Synthesis and Reactivity of Isoxazoles // *Curr. Org. Chem.* 2005.- Vol. 9.- N 10.- P. 925-958.

6. Практическая составляющая работы значительно выиграла, если бы данные по компьютерному прогнозированию биологической активности синтезированных соединений были подтверждены экспериментами с биологическими тест-объектами или на белковых мишенях.

7. На схемах в автореферате и диссертации не приведены практические выходы синтезируемых соединений, что не позволяет в полной мере оценить синтетический потенциал предлагаемых методов.

8. По тексту работы и в схемах встречаются опечатки (например, ошибки в структуре соединений 2.25(3) на стр. 116, 2.26(15) на стр. 122, и др.). В работе имеется ряд неудачных выражений: “сульфофункционализация“ (стр. 39), “синтетический план“ и др.

9. Ряд источников в списке литературы, например 1, 16 и др., оформлены не в соответствии с принятыми правилами (например, ГОСТ Р 7.05–2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»).

Отмечаем, что сделанные замечания не снижают общего хорошего впечатления о диссертационной работе Л.А. Шумиловой, являющейся вполне законченным исследованием, выполненным на высоком уровне и представляющим собой новое перспективное направление в химии изоксазолов.

Исследования, проведенные в рамках настоящей диссертации, выполнены в соответствии с планами исследований Научно-образовательного центра «Инновационные исследования» Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского. Результаты исследований Л.А. Шумиловой могут быть рекомендованы к

изучению и практической реализации в специализированных организациях, занимающихся научно-исследовательскими работами в области химии гетероциклических соединений и их практическому использованию при разработке новых лекарственных препаратов. К их числу следует отнести Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российский университет дружбы народов, Институт органической химии РАН им. Н.Д. Зелинского, Институт элементоорганических соединений РАН им. Н.А. Несмеянова, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН и другие исследовательские группы и организации.

В целом диссертационная работа Шумиловой Л.А. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для химии гетероциклических соединений и биологически активных веществ.

Таким образом, по уровню научной новизны, практической значимости и достоверности полученных результатов, по объёму выполненных исследований и экспериментов, их интерпретации, теоретическому обобщению представлений и практической значимости результатов, диссертация "Синтез новых бициклических изоксазолсодержащих систем и их сульфопроизводных" отвечает требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24.09.13 и паспорту специальности 02.00.03 - Органическая химия (пп. 1, 3, 7, 8), а ее автор – Шумилова Людмила Александровна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Автореферат диссертации Шумиловой Л.А. отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. Основное содержание диссертации отражено в 11 публикациях за период 2012-2014 гг., из которых 3 - в журналах из перечня ВАК. Материалы диссертации прошли достаточную апробацию на международных и российских научных конференциях.

Отзыв подготовлен доктором химических наук, профессором Шахкельдян И.В. и утвержден на заседании кафедры химии (протокол № 4 от 22 декабря 2014 г.).

Зав. кафедрой химии, д.х.н., профессор

Атрощенко Ю.М.

ФГБОУ ВПО «Тульский государственный педагогический университет имени Л.Н. Толстого», пр. Ленина 125, г. Тула, 300000
Тел.: 8 (4872) 357-807, факс: 8 (4872) 357-808
E-mail: tgpu@tula.net, <http://tspu.ru>



Атрощенко Ю.М.

Начальник отдела
делопроизводства и связи

Атрощенко Ю.М.