

О Т З Ы В

на автореферат диссертации САДОВНИКОВА КИРИЛЛА СЕРГЕЕВИЧА «*Новые производные изоксазола с потенциальной биологической активностью и флуоресцентными свойствами*», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук в диссертационный совет МГУ.014.7 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по специальностям 1.4.16 – медицинская химия, 1.4.3 – органическая химия

Известно, что производные изоксазола обладают широким спектром биологической активности. Достаточно упомянуть природную аминокислоту АМРА, мусцимол, а также медицинские препараты: антибиотик *сульфаметоксазол*, анальгетик *вальдекоксиб*, антидепрессант *изокарбоксазид* и др. Вместе с тем, наличие ароматической системы изоксазола предопределяет возможность конструирования на его основе флуорофоров, активно используемых в медицинской диагностике в качестве флуоресцентных сенсоров. В связи с этим, разработка новых методов синтеза производных изоксазола и увеличение их ассортимента является, безусловно, актуальной задачей современной органической и медицинской химии. Именно этому и посвящено диссертационное исследование Садовникова Кирилла Сергеевича, в котором разработаны методы синтеза новых производных изоксазола, в том числе флуорофорного типа, и изучена их биологическая и флуоресцентная активность.

Кириллом Сергеевичем получены оригинальные *бис*-изоксазольные структуры, в которых два изоксазольных кольца разделены алифатическим или фениленметиленовым линкером. Представитель этой серии, как и предполагалось автором в результате компьютерных расчетов, обладает высокой активностью как положительный модулятор АМРА-рецептора в субнаномолярном диапазоне концентраций.

Важным этапом работы явилось исследование нитрования 5-аминоизоксазолов, содержащих в положении 3 дополнительную электроноакцепторную функцию. Проведенный подбор условий показал, что нитрование эффективно протекает при действии нитрата аммония в трифторуксусном ангидриде. При этом для полученных 5-амино-4-нитроизоксазолов изучена антимикробная и противогрибковая активность.

Несомненным достоинством работы является использование для синтеза 3-(гет)арил-4-нитроизоксазолов на основе еноктонов дешевого и доступного *трет.*-бутилнитрита как альтернативы тетранитрометана. Получена большая серия 3-(гет)арил-4-нитроизоксазолов. Наличие в структуре 3-(гет)арил-4-нитроизоксазолов метильной группы в положении 5 позволило автору синтезировать 5-стирильные производные путем конденсации с ароматическими альдегидами. Отметим, что при изучении флуоресцентных свойств этих структур обнаружен эффект сольватохромизма и хемосенсорная активность (тушение флуоресценции) в присутствии ионов Ga^{3+} , In^{3+} и Y^{3+} .

В качестве другой флуорофорной структуры Кириллом Сергеевичем выбран дифторборатный комплекс изоксазолсодержащих β -дикетонных. Широкий ряд таких комплексов синтезирован им на основе сложноэфирной конденсации соответствующих замещенных изоксазол-3-карбоксилатов с ацетофеноном и его производными с последующей обработкой избытком эфира трехфтористого бора. Изучены фотофизические свойства и противораковая активность синтезированных соединений.

Заключительная часть работы посвящена изучению противоопухолевой (антимитотической) активности ацилированных хлорангидами бензойных кислот 3-арил- или 2-фурил-4-амино-5-метилизоксазолов, которые изостеричны известным аналогам комбретастатина, обладающим высокой цитотоксической активностью. Обнаружены структурные особенности, приводящие к уменьшению активности.

Вместе с тем, при прочтении автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. Из текста автореферата не совсем понятен состав микрогеля I и II.

2. При описании флуоресцентных свойств стирильных производных **11** отмечен эффект сольватохромизма, который следовало бы обсудить более подробно.

3. На С. 17 указано: «На примере соединений **16af** и **16ag**, содержащих *n*-галогенфенильный фрагмент, можно видеть, что квантовый выход флуоресценции растет с уменьшением электроотрицательности атома галогена». Однако этих соединений нет в таблице 4, что делает этот вывод менее наглядным.

4. На С. 19 указано: «Аналогичный эффект наблюдается при введении донорных amino- (соединения **16ga-ia**) и алкокси- (соединение **16fa**) групп в изоксазольный цикл». Однако в случае алкоксипроизводного **16fa**, судя по таблице 4, не наблюдается bathochromный сдвиг максимума флуоресценции.

5. В автореферате найдены всего две опечатки: на С. 12 «гетероцикл **11ae** с *n*-(диметил)фенильным фрагментом» (должно быть «*n*-(диметиламино)фенильным фрагментом»); на С. 20 в схеме 16 номер у исходных соединений должен быть **17**, а не **18**.

Вместе с тем, сделанные замечания носят дискуссионный характер.

Представленное исследование выполнено на высоком научном уровне, а его результаты изложены в доступной форме. Достоверность результатов не вызывает сомнения. Строение синтезированных соединений доказано спектроскопией ЯМР, в том числе НМРС и НМВС экспериментами; для трех структур строение подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Материал диссертационного исследования опубликован в виде 6 статей в международных рецензируемых журналах (Web of Science, Scopus) и хорошо апробирован на конференциях международного и всероссийского уровня (7 тезисов докладов).

Как можно заключить из данных, представленных в автореферате, диссертация и автореферат отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспортам специальностей 1.4.16 – «медицинская химия» (химические науки), 1.4.3 – «органическая химия» (химические науки), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, автор диссертации **Садовников Кирилл Сергеевич** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 – «медицинская химия» и 1.4.3 – «органическая химия».

Дата составления отзыва: 07.11.2022

Декан факультета химии
РГПУ им. А. И. Герцена,
доктор химических наук, доцент
(02.00.03 – «органическая химия»)

Сергей Валентинович Макаренко

Доцент кафедры органической химии
РГПУ им. А. И. Герцена,
кандидат химических наук
(02.00.03 – «органическая химия»)

Руслан Измаилович Байчурин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена», 191186, Санкт-Петербург, наб

