

ОТЗЫВ

Официального оппонента Сухорукова Алексея Юрьевича на диссертационную работу Садовникова Кирилла Сергеевича «Новые производные изоксазола с потенциальной биологической активностью и флуоресцентными свойствами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 — «Медицинская химия», 1.4.3 — «Органическая химия».

Изоксазол относится к числу привилегированных структурных фрагментов в медицинской химии. Этот гетероцикл составляет основу целого ряда лекарственных препаратов (например, противовоспалительных препаратов валдекоксиб и лефлуномид, антибиотиков клоксациллина и диклоксациллина) и пестицидов (например, изоксабена). В ряду синтетических производных изоксазола выявлены многочисленные соединения с противораковой, противовоспалительной, обезболивающей, антибактериальной, антивирусной и противогрибковой активностями. Несмотря на наличие лабильной связи азот-кислород, изоксазолы отличаются высокой химической и термической стабильностью. Благодаря этому они нередко встречаются в природных соединениях. Активно развиваются направления, связанные с созданием на основе изоксазола новых материалов, в том числе высокоэнергетических.

Хотя методы синтеза изоксазолов хорошо развиты, они в основном сводятся к 1,3-диполярному циклоприсоединению нитрилоксидов к алкинам и нуклеофильному присоединению гидроксилamina к 1,3-дикетонам (или их синтетическим эквивалентам). Эти методы, несмотря на свою эффективность и универсальность, имеют естественные ограничения по кругу заместителей, которые могут быть введены в изоксазольный цикл. В частности, затруднительно получение с их помощью нитро- и amino-замещенных изоксазолов, представляющих большой интерес для медицинской химии. Для преодоления этих ограничений необходимо дальнейшее развитие методологии синтеза полизамещенных изоксазолов. Этой актуальной проблематике и посвящена диссертационная работа К. С. Садовникова.

Ранее в лаборатории д.х.н. Е. Б. Авериной был открыт принципиально новый метод построения нитро-замещенных изоксазолов на основе реакции акцепторно-замещенных алкенов с тетранитрометаном. Развитие этого подхода и его применение в синтезе

изоксазолов, обладающих выраженной фармакологической активностью и флуоресцентными свойствами, и стало целью данной диссертационной работы.

С точки зрения синтетической химии, диссертантом получен ряд важных результатов, расширяющих область применения вышеописанной методологии. Во-первых, им разработан метод синтеза *бис*-5-аминоизоксазолов путем реакции гетероциклизации тетранитрометана с акриловыми эфирами диолов. Во-вторых, диссертантом усовершенствован метод синтеза 3-арил-/гетарил-4-нитроизоксазолов за счет замены тетранитрометана на более удобный *трет*-бутилнитрит. Это позволило повысить выходы продуктов, улучшить масштабируемость процесса, его безопасность, а также сделать метод доступным для более широкого круга химиков-органиков. В третьих, К. С. Садовниковым разработаны методы структурной модификации полученных нитроизоксазолов, в частности восстановление до аминокислот, S_NAr замещение нитро-группы, конденсация по типу Кнёвенагеля с получением стирил-замещенных изоксазолов, а также реакции сложноэфирной конденсации с участием карбокси-замещенных изоксазолов. Все это, безусловно, вносит важный вклад в развитие методологии синтеза полизамещенных производных изоксазола.

Нужно отметить, что большинство из вышеуказанных трансформаций были проведены диссертантом с прицелом на конкретные прикладные свойства продуктов (фармакологические и фотофизические), которые затем были изучены в сотрудничестве с профильными организациями. В частности, в ряду *бис*-5-аминоизоксазолов были предсказаны и выявлены перспективные модуляторы AMPA рецептора; среди 5-амино-4-нитроизоксазолов обнаружены соединения селективные по отношению к определенным видам микроорганизмов; в ряду 3-арил-5-метил-4-ациламиноизоксазолов выявлены соединения с противораковой активностью и селективные в отношении определенных клеточных линий. В целом, спектр фармакологической активности полученных продуктов изучен достаточно полно, получены и проанализированы зависимости "структура-активность". Проведены начальные исследования механизма противораковой активности 5-метил-4-ациламиноизоксазолов, показано, что они являются ингибиторами полимеризации тубулина. Наконец, успешно проведено инкапсулирование 5-метил-4-ациламиноизоксазолов в полисахаридные мицеллы-«наноконтейнеры» с целью улучшения их физико-химических и биологических свойств.

Большой раздел диссертации посвящен изучению фотофизических характеристик продуктов, а также установлению корреляций между структурными параметрами и спектральными данными (максимумами полос поглощения и флуоресценции, квантовыми

выходами, коэффициентами экстинкции). По сути, в диссертации предложено два новых типа флуорофоров – 4-нитро-5-стирилизоксазолы и BF_2 -комплексы изоксазолсодержащих β -дикетонов. Важно отметить, что флуоресцентные производные изоксазола могут быть использованы для изучения механизмов фармакологической активности и визуализации распределения их в клетке методом флуоресцентной спектроскопии. Это обстоятельство обеспечивает связь проведенных фотофизических исследований с медицинской химией.

Диссертация К. С. Садовникова построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 254 источника. Материал диссертационной работы изложен на 221 страницах.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи работы, аргументирована ее научная новизна и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Литературный обзор посвящен рассмотрению литературных данных по производным изоксазолов с противораковой активностью и подходов к синтезу этих соединений. Ознакомление с ним позволяет лучше понять выбор целевых продуктов для синтеза. В экспериментальной части подробно описаны методики синтеза и приведены необходимые спектральные, физико-химические характеристики полученных продуктов, подтверждающие их структуру и чистоту, а также приведены методики биологических экспериментов и процедура молекулярного докинга. Представленные в работе положения и выводы обоснованы, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и не вызывают сомнений.

По теме диссертации опубликовано 6 научных статей в журналах WoS хорошего уровня, а также представлено 7 докладов на российских научных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Как и любая диссертация, работа К. С. Садовникова не лишена недостатков, основные из которых перечислены ниже:

- 1) В диссертационной работе и автореферате недостаточно полно обсужден химизм используемых трансформаций. В частности, практически не приводятся схемы механизмов, которые, например, не очевидны для реакции гетероциклизации тетранитрометана с акцепторными алкенами. Также, вероятно, стоило подробнее

обсудить особенности S_NAr замещения нитро-группы в нитро-замещенных изоксазолах (статья № 4 в списке публикаций автора).

- 2) Во введении к главе “Обсуждение результатов” стоило подробнее описать общую логику и план исследования, а также сопроводить это одной-двумя обобщающими схемами.
- 3) Выходы amino-изоксазолов в реакциях восстановления соответствующих нитро-производных дитионитом натрия в среднем довольно низкие. Тестировали ли авторы другие восстановители в этой реакции?
- 4) Для характеристики бордифторидных комплексов **21** не лишними были бы данные спектроскопии ^{11}B . Для продукта **15i** не приведены данные элементного анализа и/или масс-спектрометрии высокого разрешения, а также не указано, описано ли это соединение в литературе.
- 5) В диссертации и автореферате встречаются орфографические ошибки (например, “тетроциклы” на стр. 42), опечатки в схемах (например, структура **128** на Схеме 47; $NaNO_3$ вместо $NaNO_2$ на Схеме 51) и неудачные выражения (например, “Производные изоксазола также представляют интерес для изучения противораковой активности, поскольку опухолевые заболевания занимают одно из первых мест среди социально значимых болезней в современном мире” на стр. 7, “Положение комбретастина показано моделью палочек голубого цвета” на стр. 130, “молекула белка была помещена в прямоугольный бокс с водой ...” на стр. 188.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой завершённую мультидисциплинарную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Работа соответствует паспорту заявленных специальностей 1.4.16 — «Медицинская химия», 1.4.3 — «Органическая химия». Результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к практически значимым гетероциклам ряда изоксазола.

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа К.С. Садовникова по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работе подобного рода. Кроме того, работа соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном

университете имени М.В. Ломоносова, оформлена согласно положениям №5,6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, а ее автор, **Садовников Кирилл Сергеевич** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 — «Медицинская химия», 1.4.3 — «Органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, доцент

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

заведующий лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№ 9), ведущий научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук»

Сухоруков Алексей Юрьевич

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон:

Адрес электронной почты:

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук»

10 ноября 2022 г.

Подпись Сухорукова А.Ю. удостоверяю

К.х.н., ученый секретарь ученого совета ИОХ РАН

Коршевец И. К.