

О Т З Ы В

официального оппонента Белоглазкиной Елены Кимовны
на диссертационную работу Садовникова Кирилла Сергеевича
«НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОКСАЗОЛА С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТЬЮ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ» на соискание ученой
степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 – медицинская
химия, 1.4.3 – органическая химия

Разработка новых методов синтеза пятичленных азотсодержащих гетероциклов с функциональными заместителями является важной задачей синтетической органической и медицинской химии. Азотсодержащие гетероциклы проявляют широчайший спектр биологической активности и являются распространенными структурными фрагментами в современных лекарственных препаратах. Также эти соединения привлекают внимание с точки их физико-химических характеристик, позволяющих использовать подобные производные в оптических и флуоресцентных сенсорах. Среди пятичленных азотсодержащих гетероциклов значительный интерес представляют производные изоксазола, для которых описана противораковая, противовирусная, противовоспалительная, а также другие типы активности. Введение в структуру изоксазолов дополнительных заместителей позволяет проводить тонкую настройку их свойств и получать производные с требуемым типом биологической активности. Однако, направленный синтез таких соединений к настоящему времени недостаточно разработан. Учитывая это, разработка новых способов получения функционально замещенных изоксазолов представляется высоко актуальной. Именно в этой области выполнено диссертационное исследование К.С. Садовникова, в котором в качестве целевых для синтеза соединений были выбраны производные 4-нитроизоксазолов.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 221 странице текста, список цитируемой литературы включает 254 наименования.

Обзор литературы структурирован по типам биологической активности, проявляемой производными изоксазола: ингибирование белка тубулина, ингибирование других ферментативных белков, ингибирование белков теплового шока. Рассмотрены соединения мультитаргетного действия ряда изоксазола,

перспективные для практического использования. Рассмотрены синтетические подходы к целевым изоксазольным производным и дана их биохимическая характеристика. В обзоре собран большой объем и данных по биоактивности изоксазолов и различным типам и мишеням их действия. Следует отметить, что в обзоре подробно представлены количественные данные по целевой биоактивности, во многих случаях в виде таблиц, что делает собранный материал очень удобным для прочтения, анализа и использования при построении корреляций структура-активность. В конце обзора литературы сделан обоснованный вывод о том, что изоксазольный цикл широко используется в дизайне соединений с противоопухолевой активностью, действующих на различные молекулярные мишени; однако для существующие методы получения гетероциклов ряда изоксазола имеют ограничения по возможности введения функциональных групп в гетероциклическое ядро, в связи с чем важна разработка новых методов синтеза и функционализации производных изоксазола, позволяющих вводить заместители, пригодные для дальнейшей модификации.

Учитывая данные, представленные в литературном обзоре, сформулирована цель исследования: разработка препаративно удобных методов получения 4-нитроизоксазолов, направленный синтез производных изоксазола с ампакинной, антимикробной и противораковой типами активности, а также синтез новых изоксазолсодержащих флуорофоров и изучение их фотофизических характеристик.

Среди наиболее ярких научных и практических достижений работы можно отметить:

- Разработку синтетического подхода к бис(5-аминоизоксазолам) - перспективным положительным аллостерическим модуляторам AMPA рецептора
- Подбор условий хемоселективного нитрования 3-замещенных-5-аминоизоксазолов с незащищенной аминогруппой. Разработка нового метода синтеза 4-нитро-5-аминоизоксазолов с антибактериальной активностью.
- Синтез представительной серии 3-арил\гетарил-4-нитро-5-стирилизоксазолов и BF_2 -комплексов изоксазолсодержащих β -дикетон, для которых впервые проведен систематический анализ фотофизических характеристик.

- Направленный синтез большой серии новых 5-метил-4-ациламиноизоксазолов в качестве селективных ингибиторов полимеризации тубулина.

Обсуждение результатов состоит из 6 разделов, посвященных бис-изоксазолам с различными линкерными фрагментами, синтезу 5-амино-4-нитроизоксазолов, 3-арил\гетарилзамещенных 4-нитроизоксазолов, 5-стирил-4-нитроизоксазолов, BF_2 -комплексам изоксазолсодержащих 1,3-дикетонов и 5-метил-4-ациламиноизоксазолам. Каждый раздел завершается кратким заключением с основными выводами по данной части работы. Для синтезированных соединений подробно обоснован выбор мишеней для последующего биологического исследования и представлены данные биотестирования с выявлением, по возможности, соотношений структура-активность и выбором соединений-лидеров, перспективных для дальнейшего более подробного изучения и модификации.

В *экспериментальной части* диссертации приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных результатов, а также проверки их достоверности. Приведены сведения о синтезе целевых соединений и использованных экспериментальных методах. Все полученные соединения надежно охарактеризованы с использованием комплекса физико-химических методов, включая спектроскопию ЯМР и масс-спектрометрию высокого разрешения. Подробно описаны методики проведения биологических исследований и фотофизических исследований.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 13 печатных работах, в том числе в 6 статьях в рецензируемых научных журналах.

На основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей *задачи выполнены*. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. По диссертации могут быть сделаны лишь некоторые частные замечания, относящиеся почти исключительно к представлению полученных результатов:

1. При обсуждении реакции получения соединений 11 (с. 85) желательно было бы обсудить, по какой причине в условиях реакции они не подвергаются ацилированию по аминогруппе таким активным электрофилом, как трифторуксусный ангидрид.
2. Описывая электронные спектры поглощения синтезированных изоксазолов, целесообразно было бы указать, каким электронным переходам соответствуют наблюдаемые в спектрах полосы.
3. На с. 101 и далее обсуждаются расчетные данные по геометрии соединений 16 для объяснения их флуоресцентных свойств. Не было ли возможности соотнести данные расчетов с данными рентгеноструктурного исследования подобных или близких по структуре соединений, чтобы подтвердить их правильность?
4. Имеется также небольшое количество опечаток и неточностей, например, в подписи к Рис. 5 (с. 86) указано, что на рисунке показаны НСМО amino- и нитроизоксазолов, тогда как, судя по обсуждению в тексте, речь идет о ВЗМО; на с. 96 и далее электронные спектры в УФ и видимой области названы УФ спектрами. Однако, в целом работа оформлена очень тщательно и аккуратно.

Приведенные замечания не являются принципиальными. Диссертация К.С. Садовникова представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, содержащую решение актуальной и имеющей существенное значение для развития органической химии задачи: разработки новых синтетических подходов к гетероциклам изоксазольного ряда и их аналогам. Работа соответствует паспортам заявленных специальностей 1.4.16 – медицинская химия и 1.4.3. – органическая химия.

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа Садовникова К.С. 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 и 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия
и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Белоглазкина Е.К.

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон:

Адрес электронной почты:

Наименование организации.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

10 ноября 2022 г.