

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д **022.004.02**

по химическим наукам на базе

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

«Федеральный исследовательский центр

«Казанский научный центр Российской академии наук»

по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 07 июля 2020 г., протокол № 14

о присуждении Чугуновой Елене Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация **«Новые синтетические возможности бензофуроксановой платформы для конструирования биологически активных систем»** по специальности 02.00.03 – Органическая химия принята к защите 25 февраля 2020 года, протокол № 3, диссертационным советом Д **022.004.02**, действующим на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН), 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Чугунова Елена Александровна**, 1984 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Новые производные 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуроксана и 4,6-дихлоро-5-нитробензофуроксана. Синтез и свойства» защитила в 2010 г. в диссертационном совете Д 212.080.07 в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский государственный технологический университет». С 2011 г. по настоящее время Чугунова Е.А. работает в ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленном структурном подразделении ФИЦ КазНЦ РАН: с 2010 года в должности младшего научного сотрудника, с 2013 г. – в должности научного

сотрудника.

Диссертация **выполнена** в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

**Научный консультант** – доктор химических наук, профессор Бурилов Александр Романович, главный научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

**Официальные оппоненты:**

**Горностаев Леонид Михайлович**, гражданин Российской Федерации, доктор химических наук, профессор кафедры биологии, химии и экологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева»;

**Белоглазкина Елена Кимовна**, гражданка Российской Федерации, доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

**Тришин Юрий Георгиевич**, гражданин Российской Федерации, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (г. Москва), в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором химических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории ароматических азотсодержащих соединений Старосотниковым Алексеем Михайловичем, указала, что диссертационная

работа Чугуновой Е.А. является завершенной научно-исследовательской работой и по своей актуальности, новизне и объему полученных результатов соответствует требованиям пунктов 9–14, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук «Положением о присуждении ученых степеней». Чугунова Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается** общностью тематики исследования по диссертационной работе и областью научных интересов данных работников образовательных и научных организаций, а именно: области разработки новых эффективных методов органического синтеза, химии гетероциклических соединений, направленного синтеза биологически активных веществ.

На автореферат диссертации поступило **7** отзывов, все положительные. Отзывы получены от:

- д.х.н., проф. Безуглова В.В. (Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва); *в качестве замечаний отмечено отнесение Миноксидила, обладающего сосудорасширяющим и гипотензивным действием, к антимикробным препаратам;*
- д.х.н. Вербицкого Е.В. (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург); *в качестве замечаний отмечена ошибка в схеме 17, имеются вопросы о возможности образования побочных продуктов при использовании метилата натрия и возможности использования палладиевого катализатора при проведении аминирования;*
- д.х.н., проф. Мамардашвили Н.Ж. (Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, г. Иваново); *отзыв без замечаний;*
- д.х.н., доцента Тихонова А.Я. (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск); *в качестве*

*замечаний отмечено отсутствие комментариев об использовании в реакции дейтерированного ацетонитрила;*

- д.х.н. Маховой Н.Н. (Институт органической химии им Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва); *в качестве замечаний отмечено использование избытка амина вместо нуклеофильных оснований;*
- д.х.н. Федоровой О.А. (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва); *имеются замечания об использовании внешних перехватчиков протонов, отличии терминов «гибридные» и «многофункциональные» соединения, отсутствии описания зависимости активности от структуры исследованных соединений, имеются вопросы о превращении 2H-бензимидазол-1,3-диоксидов в 3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды при облучении ультрафиолетовым светом и механизме УФ-протекторного действия бензофуроксанов;*
- д.х.н. Галкиной И.В. (Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань); *отзыв без замечаний.*

По теме диссертации соискателем опубликовано 36 статей, все – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 глава в монографии; 2 патента; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 свидетельство о регистрации электронного ресурса. Наиболее значимые работы:

1. **Chugunova, E.A.** Novel Structural Hybrids on the Base of Benzofuroxans and Furoxans. Mini-Review / E.A. Chugunova, A.R. Burirov // Curr. Top. Med. Chem. – 2017. – V.17, № 9. – P.986–1005.
2. **Chugunova, E.** Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Structural Hybrids of Benzofuroxan and Benzothiazole Derivatives / E. Chugunova, C. Boga, I. Sazykin, S. Cino, G. Micheletti, A. Mazzanti, M. Sazykina, A. Burirov, L. Khmelevtsova, N. Kostina // Eur. J. Med. Chem. - 2015. - V.93. - P.349–359.
3. **Chugunova, E.** Synthesis and Biological Evaluation of Novel Structural Hybrids of Benzofuroxan Derivatives and Fluoroquinolones / E. Chugunova, N.

Akylbekov, A. Bulatova, N. Gavrilov, A. Voloshina, N. Kulik, V. Zobov, A. Dobrynin, V. Syakaev, A. Burilov // Eur. J. Med. Chem. - 2016. - V.116. - P.165–172.

4. Micheletti, G. C-C Coupling Reactions between Benzofurazan Derivatives and 1,3-Diaminobenzenes / G. Micheletti, S. Bordoni, **E. Chugunova**, C. Boga // Molecules. - 2017. - V.22, № 5. - P.684.

**Диссертационный совет отмечает**, что соискателем развито направление в органической химии, связанное с созданием оригинальной стратегии синтеза полифункциональных *N*-оксид содержащих гетероциклических соединений, основанной на реакциях, протекающих как по изоциклическому кольцу бензофураксана, так и с участием гетероциклического фрагмента, а также выявлении их биологических свойств, при этом:

- **разработан** «*one-pot*» метод синтеза новых безлинкерных *N*-оксид содержащих многофункциональных соединений на основе бензофураксанов;
- **показана** возможность замещения только одного атома хлора в положении 4 изоциклического кольца в молекуле 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана в реакции с *N*-нуклеофилами, при этом региоселективность замещения подтверждается результатами квантово-химических расчетов;
- **выявлено** влияние структуры исходного бензофураксана, природы диамина, а также экспериментальных условий на структуру образующихся продуктов в реакциях хлорсодержащих нитробензофураксанов с диаминами; **показано**, что 4,6-динитро-7-хлорбензофураксан является более электрофильным и склонен к образованию продуктов состава 2:1, в то время как менее электрофильный 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксан при варьировании условий реакции способен образовывать продукты как состава 1:1, так и состава 2:1;
- **изучены** реакции хлорсодержащих бензофураксанов с *C*-

нуклеофилами ароматического ряда, такими, как производные моноамино-, 1,3-диамино-, 1,3,5-триаминобензола и производными фенола, приводящие к полиядерным структурам с образованием новой С-С связи;

➤ **разработан** одностадийный и безопасный метод получения бензотрифуроксана на основе реакции 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана с азидом натрия;

➤ **разработан** синтез широкого круга 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, недоступных ранее описанными в литературе методами, на основе реакций бензофуроксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах, позволяющий использовать бензофуроксаны, содержащие акцепторные фрагменты;

➤ **предложена** схема трансформация фуроксанового кольца в имидазольный цикл;

➤ **предложен** оригинальный одностадийный метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, основанный на кислотно-катализируемой реакции кетонов с *o*-бензохинондиоксимами;

➤ **изучен** термолиз производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, позволивший получить целый ряд различных гетероциклических соединений, таких как 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола;

➤ **изучен** фотохромизм 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов, показавший, что стабильность соединений такой структуры зависит от природы заместителей в шестичленном цикле: введение фрагментов гетероциклических аминов в бензольное кольцо 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов привело к увеличению стабильности соединений.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

➤ **впервые** проведено систематическое исследование по использованию бензофуроксанов как перспективной платформы для синтеза широкого круга ранее неизвестных или труднодоступных *N*-оксид содержащих гетероциклов различных классов;

- **применительно к проблематике диссертации** результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных методов органического синтеза и физических методов исследования структуры органических соединений;
- **сформулированы** идеи создания *N*-оксид содержащих гетероциклических соединений, в основе которых лежит функционализация изоциклического кольца бензофуроксана с образованием многофункциональных соединений, объединенных с различными фармакофорными группами, а также участие гетероциклического фрагмента в образовании *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, бензоксадиазин-4-оксидов и моно-*N*-оксидов *2H*-бензимидазола; приведены доказательства структуры синтезированных соединений, условия проведения экспериментов.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

- **разработаны** одностадийные методы синтеза широкого круга полифункциональных производных азотсодержащих гетероциклов (бензофуроксаны, *2H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды *2H*-бензимидазола);
- разработанный метод получения *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе взаимодействия *o*-бензохинондиоксимов с кетонами **открывает перспективы** введения новых функциональных групп, по которым возможна дальнейшая модификация;
- **создан** ряд полициклических систем, содержащих в одной молекуле несколько различных фармакофорных фрагментов, в частности, *NO*-донорный фуроксановый цикл. Такие производные могут служить основой для создания многофункциональных физиологически активных соединений, способных воздействовать одновременно на различные мишени;
- **установлена** зависимость бактериостатической, фунгистатической и УФ-протекторной активности полученных соединений от химической

структуры ряда синтезированных соединений;

➤ результаты диссертационной работы **используются** в научно-исследовательской работе магистров и аспирантов кафедры «Химии и технологии органических соединений азота» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВО КНИТУ) по направлениям подготовки 18.05.01 «Химическая технология», 33.06.01 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» и в научно-исследовательской деятельности лаборатории экологии и молекулярной биологии микроорганизмов Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» при разработке методов тестирования биологических эффектов и токсичности веществ с помощью цельноклеточных бактериальных lux-биосенсоров и штаммов, а также оценки их влияния на бактериальные биопленки.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**экспериментальные работы** выполнены на высоком уровне, анализ полученных продуктов проводился на сертифицированном оборудовании и с использованием доступных реактивов, что обеспечивает получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в работе, подтверждены данными спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ , в том числе с использованием 2D корреляций; масс-спектрометрии, в том числе высокого разрешения; элементного и рентгеноструктурного анализа;

**теория** согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

**идея базируется** на анализе практики и на обобщении передового опыта в области синтеза и свойств гетероциклических соединений;

**использовано** сравнение авторских данных и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

**установлено** качественно совпадение авторских результатов с



результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, когда такое сравнение является обоснованным;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации: электронные базы Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

**Личный вклад соискателя** состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по методам синтеза новых *N*-оксид содержащих гетероциклов и определении направления исследования. Соискатель самостоятельно выполнил или непосредственно руководил выполнением описанных в диссертации химических экспериментов, а также выделением и очисткой целевых соединений. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям. Физико-химические исследования выполнены в сотрудничестве лабораториями дифракционных методов исследования, радиоспектроскопии и физико-химического анализа ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Исследования биологической активности выполнены в сотрудничестве с лабораториями химико-биологических исследований и микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, а также лаборатории экологии и молекулярной биологии микроорганизмов Южного федерального университета.

На заседании 7 июля 2020 года диссертационным советом сделан вывод, что полученные в рамках данной диссертационной работы результаты и сформулированные на их основе выводы и положения, выносимые на защиту, являются крупным научным достижением в органической химии, которое заключается в создании оригинальной стратегии синтеза

полифункциональных *N*-оксид содержащих гетероциклических соединений, основанной на реакциях, протекающих как по изоциклическому кольцу бензофураксана так и с участием гетероциклического фрагмента, а также выявлении их биологических свойств. Полученные результаты вносят существенный вклад в химию гетероциклических соединений. Диссертация излагает решение всех поставленных задач и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждает концептуальность основной идейной линии и логическую взаимосвязь выводов.

Диссертационная работа соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, и диссертационный совет принял решение – присудить Чугуновой Е.А. ученую степень доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **20** человек, из них **6** докторов наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – **20**, против – **нет**, недействительных бюллетеней – **нет**.

Председатель диссертационного совета,

академик РАН

Синяшин Олег Герольдович

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат химических наук

Торопчина Асия Васильевна

07.07.2020