

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской
академии наук»

Диссертация Чугуновой Елены Александровны «Новые синтетические возможности бензофуруксановой платформы для конструирования биологически активных систем» выполнена в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН).

В период подготовки диссертации и по настоящее время соискатель Чугунова Е.А. является научным сотрудником лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

В 2007 г. она с отличием окончила магистратуру Казанского государственного технологического университета по направлению «Химическая технология и биотехнология», специализация «химия и технология биологически активных веществ».

В 2010 г. окончила аспирантуру Казанского государственного технологического университета и защитила диссертацию «Новые производные 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуруксана и 4,6-дихлоро-5-нитробензофуруксана. Синтез и свойства», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия, под руководством д.х.н., профессора Юсуповой Л.М.

Научный консультант – д.х.н., профессор Бурилов Александр Романович работает главным научным сотрудником лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация Чугуновой Е.А. обсуждалась на заседании расширенного научного семинара ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению «Органическая химия и химия биологически-активных соединений» (протокол № 6 от 05.12.2019). На заседании присутствовали 33 чел., в т.ч. члены диссертационного совета Д 022.004.02 и Ученого совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН: академик РАН, д.х.н., проф. Синяшин О.Г.; д.х.н., проф. Карасик А.А.; д.х.н., проф. Захарова Л.Я.; д.х.н., проф. Литвинов И.А.; д.х.н., доц. Соловьева С.Е., д.х.н., проф. Бурилов А.Р.; д.х.н., проф. Пудовик М.А.; д.х.н. Калинин А.А.; д.х.н. Хаматгалимов А.Р.; д.х.н. Газизов А.С.; д.х.н. Романова И.П., к.б.н. Петров К.А., к.х.н. Бабаев В.М.; а также другие сотрудники.

При обсуждении диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

д.х.н. Семенов В.Э.: Сколько у Вас публикаций? 31 статья, включая обзоры или нет? Сколько получено соединений?

д.х.н. Литвинов И.А.: Слайд 46. Что означает первая цифра в таблице по биологической активности, и что означает вторая цифра?

Второй момент, я уже больше 40 лет работаю с бензофуросанами, все говорят о разных типах биологической активности: антимикробной, противопаразитарной, – однако до сих пор не известно ни одного лекарства на основе бензофуросанов. Чем это можно объяснить?

д.х.н. Соловьева С.Е.: Чем можно объяснить разную реакционную способность двух атомов хлора в ароматическом кольце 4,6-дихлор-5-нитробензофуросана? Мне кажется, это тоже надо как-то отобразить в выводе.

А нитрогруппа замещается в реакции с меркапто-бензотиазолом? Чем объясняете? Почему хлор замещает нитрогруппу в конечном продукте?

д.х.н. Калинин А.А.: Научные публикации, журналы и диссертации требуют, чтобы соблюдалась максимально терминология ИЮПАК. У Вас используются некоторые термины, которые, как я предполагаю, противоречат этим правилам. «Гибридные соединения». Насколько корректно использовать этот термин к обычным функционально замещенным соединениям? Можно и уксусную кислоту назвать «гибридным» соединением. Это первая составляющая вопроса. Вторым моментом - «бензофуросановая платформа». Оппоненты могут посчитать как жаргонизм, а жаргонизм в диссертации очень некрасиво, тем более в названии. К гетероциклам часто используют слова «кольцо». Вы защищаетесь по органической химии, а не по биологии. Тем более это замечание было сделано ранее Вашим рецензентом.

д.х.н. Семенов В.Э.: А как Вы называете соединения на основе фторхинолонов и бензофуросанов? Почему не «конъюгаты»?

д.х.н. Соловьева С.Е.: А с какой стороны Вы рассматриваете «гибридные соединения»? С точки зрения химических или биологических свойств?

Не ясно, какими соображениями обусловлен выбор для кватернизации аминопроизводных бензофуороксанов моно- и дибромметилбензолов, а не обычно используемых для получения четвертичных аммонийных солей йодистых или бромистых алкилов. Напрашивается вопрос, почему начали именно с такого сложного, а не простого.

д.х.н. Пудовик М.А.: Я не понял из доклада, 2Н-бензимидазол 1,3-диоксиды до Вас были известны или это абсолютно новые соединения? А как их до Вас получали?

Комплексы Мейзенгеймера где-то фиксировались или только предполагаются?

д.х.н. Карасик А.А.: Слайд 36. Спиртовая группа в итоге превращается в кетонную группу, связанную с двумя азотами. Куда пропал протон? Это окисление. Что окисляется, что восстанавливается? Этот механизм приведен в публикации?

к.х.н. Мусин Л.И.: Производное масляной кислоты почему циклизуется в пирролидон, как это происходит? Реакция протекала при какой температуре?

д.х.н. Калинин А.А.: Слайд 35. Если оксадиазин неустойчив в кислой среде, то можно ли ужесточить условия, чтобы его вообще не было или сделать мягче условия, чтобы получить оксадиазин в более мягких условиях?

к.х.н. Стрельник И.Д.: Среди более 200 синтезированных соединений, сколько соединений было проверено на биологическую активность? Все вещества отдавались или какие-то отдельные группы? То есть из каждого класса есть представители?

д.х.н. Карасик А.А.: По поводу замещения нитрогруппы в жестких условиях. А если другие реакции проводить в более жестких условиях, может ли проходить замещение не хлора, а нитрогруппы? Не пробовали?

д.х.н. Захарова Л.Я.: Как Вы говорите, почти все классы соединений были исследованы на биологическую активность, было бы замечательно, если бы Вы сделали какие-то выводы. Можете ли Вы сделать какую-то корреляцию между структурой и биологической активностью? Какие фрагменты надо вводить, чтобы получить активные вещества? То есть для себя Вы все-таки не ответили на этот вопрос, какой нужен фрагмент или это обычный перебор?

к.х.н. Мусина Э.И.: В целеполагании, слайд 5, Вы говорите о сложности и многостадийности создания «линкерных гибридных» соединений на платформе бензофуороксанов и решаете эту задачу получением «безлинкерных гибридных» соединений. Тогда не несет никакого смысла линкерный или безлинкерный, если задача - создание «гибридных» соединений. Вы подчеркиваете этот факт, но смысла нет.

И вопрос по замещению хлора в 4 положении. Конечно, большой набор нуклеофилов, поэтому наверно можно сделать вывод о том, как влияет нуклеофил на замещение. И когда используете очень похожий бензоксадиазин и тоже идет замещение хлора. Возможно, у Вас не просто нуклеофильное замещение, а

радикальное. Насколько это нуклеофильное замещение проходит быстро с разными нуклеофилами?

Надо выносить не просто факты в выводы.

д.х.н. Соловьева С.Е.: Озвучьте основное достижение вашей работы.

д.х.н. Пудовик М.А.: Чем Вы гордитесь в плане химии? В химическом плане что нового? Работа разделена на две части, что нового в каждой части?

д.х.н. Семенов В.Э.: Вы же упоминали работы, до Вас не проводили реакции с нуклеофилами? Что нового?

к.б.н. Петров К.А.: 16 или 17 слайд. Вы говорите о целеполагании создания «гибридных» соединений с биологической точки зрения, что фторохинолоны, сульфаниламиды имеют недостаток, что антибиотикорезистентные штаммы к ним не чувствительны и одна из задач – получить соединения, активные в роли антибиотикорезистентных штаммов. Однако при изучении антимикробной активности Вы используете обычные штаммы, а не антибиотикорезистентные. Если можно обойтись без этой фразы, что стоит изменить целеполагание, раз исследований на таких штаммах не проводилось.

Далее, по изучению УФ-протекторной активности. Для антибактериальных препаратов это дается как достижение, но они все будут обладать УФ-протекторной активностью. Есть другая серия по генотоксичности. Но зачем нужны препараты от защиты бактерий от УФ, я не особо понимаю. Смущает выбор тест-объектов. Слайд вызывает больше вопросов. Как обеззараживают операционные – включают ультрафиолет и бактерии умирают. Если обработать вашими препаратами, то бактерии не умрут.

Гемолиз эритроцитов. Когда Вы рассказываете о гемолизе, Вы делаете вывод об умеренной токсичности. Вы ее определяли? Если да, то нужно привести цифры. Эта фраза звучит не на том слайде.

«Гибридные соединения». Вы берете биологически активную молекулу и вводите бензофуороксан, ковалентно его пришивая, увеличиваете эффективность. Есть ли в диссертации сравнение с исходными препаратами? Эти данные приведены?

д.х.н. Карасик А.А.: По выводам – есть слова «изучено» и т.д., надо перефразировать, это должен быть результат, а не процесс.

д.х.н. Семенов В.Э.: Есть слайд, где морфолин выступает в качестве восстановителя, как это происходит?

д.х.н. Калинин А.А.: У Вас есть слайд с изучением стабильности бензоксадиазин-оксидов. Есть специальный реактор? Как это изучалось? Видимый свет? Что использовалось? УФ-спектры не изучали?

к.х.н. Стрельник И.Д.: Вопрос по выводам, не хватает умозаключений, почему это происходит, а не только констатация фактов. Не хватает ответа на вопрос «Почему»?

к.х.н. Подьячев С.Н.: 4-й вывод. Не тривиально ли звучит 1-е предложение. Это можно сказать по всем соединениям. Переработать.

С рецензией на работу выступила д.х.н., доц. Соловьева С.Е. Рецензия положительная.

Поиск новых соединений, которые в дальнейшем могут являться основой для создания высокоэффективных лекарственных препаратов, является одной из актуальных задач для химиков-синтетиков. Еще одной из важных причин постоянного поиска новых биологически активных веществ является появление резистентности к существующим лекарственным препаратам. Среди гетероциклических соединений, проявляющих высокую биологическую активность, большой интерес представляют бензофуроксаны, проявляющие антимикробные и анти-паразитарные, мутагенные, иммунодепрессивные и антиканцерогенные свойства, анти-агрегирующую и сосудорасширяющую активность и др. С другой стороны, бензофуроксаны обладают большим потенциалом для их использования как исходных соединений в синтезе разнообразных гетероциклов, и, следовательно, являются перспективными соединениями для синтеза на их основе биологически активных веществ. В связи с этим, получение новых NO-содержащих гетероциклических производных на основе бензофуроксанов, установление биологических свойств полученных соединений является **важной и актуальной задачей**.

Целью работы, сформулированной автором, являлся «синтез новых разнообразных гетероциклических соединений на бензофуроксановой платформе с участием *N*-, *C*-, *S*-нуклеофилов и исследование биологической активности полученных соединений».

На первом этапе работы автором было изучено взаимодействие 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами, диаминами, *C*-нуклеофилами ароматического ряда. Разработаны методики синтеза новых соединений с динитробензофуроксанами, содержащими различные фармакофорные фрагменты. Далее автор осуществил синтез новых производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида на основе реакций бензофуроксанов со спиртами в кислотах, а также реакций кетонов с *o*-бензохинондиоксимами. В рамках работы изучены трансформации 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола при нагревании и в реакциях нитрования или бромирования серии 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов. В ходе исследования была продемонстрирована высокая антибактериальная, противогрибковая, гемолитическая активность, цитотоксичность и токсичность на мышах некоторых из полученных соединений, с использованием бактериальных lux-биосенсоров найдена способность бензофуроксанов подавлять разрушающее УФ-излучение (300-400 нм).

Научная новизна работы. Автором были впервые изучены реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с различными *N*-нуклеофилами. Установлено замещение лишь одного из двух атомов хлора в 4-м положении шестичленного цикла бензофуроксана. Определен ряд общих закономерностей протекания этих

реакций, таких, как влияние природы заместителя в ароматическом кольце нуклеофила на длительность проведения реакций 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с нуклеофилами анилинового ряда. Впервые исследованы реакции галоидсодержащих бензофуроксанов с диаминами. В ходе исследований установлено, что на структуру образующихся продуктов влияет как структура исходного бензофуроксана, так и природа диамина, а также условия проведения реакций. Автором впервые изучены реакции хлорсодержащих бензофуроксанов с производными моноамино-, 1,3-диамино-, 1,3,5-триаминобензола и производными фенола. Показано, что происходит образование продуктов замещения с участием атомов углерода бензольного кольца. Разработаны методы синтеза большой серии соединений на основе динитробензофуроксанов, содержащих фармакофорные фрагменты различной природы: аминокислот; нитратов аминокспиртов; аминоалкилтрифенилфосфониевых групп; аминоалкилнафталимидов; сульфаниламидных препаратов; полиеновых антибиотиков; фторхинолонов; бензотиазолов; *N*-, *S*-содержащих пространственно-затрудненных фенолов и аммониевых солей. Разработан новый безопасный способ получения мощного безводородного взрывчатого вещества – бензотрифуроксана, основанный на реакции 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана с азидом натрия. На основе реакций бензофуроксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах осуществлен синтез широкого круга новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, при этом установлено, что их строение зависит от строения применяемого в реакции спирта. Оптимизированы экспериментальные условия реакций, позволяющие получать целевые продукты с высокими выходами. Разработан метод синтеза, позволяющий в одну стадию получать 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды на основе взаимодействия кетонов с *o*-бензохинондиоксимами. Использование в предложенном автором подходе хлорной кислоты в качестве катализатора вместо хлороводородной ведет к увеличению выхода продукта. Данный подход позволил расширить круг исходных *o*-бензохинондиоксимов и ввести различные заместители во второе положение гетероциклического кольца 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов. Для полученных производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в результате термохимических реакций был получен ряд гетероциклических соединений, таких, как 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола. Изучены реакции 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с электрофилами. В результате реакции нитрования синтезированных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов были получены аналоги Сепина-1 - ингибитора сепаразы. Впервые изучены реакции замещения атома хлора в 3,3-диметил-7-нитро-6,8-дихлор-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиде на гетероциклические *N*-нуклеофилы. Показано, что стабильность бензоксадиазинов зависит от природы заместителей в шестичленном цикле и в положении 3 гетероцикла.

Практическая значимость работы. Автором синтезирован большой массив новых соединений - 220 *N*-оксид-содержащих гетероциклов, методики синтеза, разработанные и оптимизированные автором, представляют практический интерес.

72 Новых синтезированных соединения были исследованы на биологическую активность. При изучении антимикробной активности производные бензофуроксанов, содержащие фенольный фрагмент в качестве фармакофорной группы, продемонстрировали высокую активность в отношении штамма *Staphylococcus aureus* 209p. Соли на основе бензофуроксанов и фторхинолонов проявили более высокую активность, чем исходные фторхинолоны, в отношении грамположительных бактерий *Bacillus cereus* 8035. Показано, что цитотоксичность 4-((4-бромфенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензофуроксана в отношении M-Hela и MCF7 сопоставима с препаратом сравнения Доксорубицином, при этом в отношении нормальной клеточной линии (Chang liver) исследованное соединение значительно менее токсично, чем Доксорубицин. Биотестирование с использованием бактериальных lux-биосенсоров *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 и *E.coli* MG1655 показало, что соединения на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана и ароматических аминов защищают бактериальные клетки от деструктивных эффектов ультрафиолета 300-400 нм. Обнаружено, что производные бензофуроксанов при исследовании с использованием бактериальных lux-биосенсоров не проявляют деструктивных биологических эффектов, т.е. не являются генотоксичными. Показаны низкая гемолитическая активность и умеренная токсичность ряда синтезированных соединений.

Таким образом, некоторые из полученных производных бензофуроксанов представляют интерес как в плане дальнейшего исследования в биомедицинских областях, так и в качестве исходных соединений для дальнейшей модификации с целью получения новых биологически активных веществ.

Диссертация Чугуновой Е.А. изложена на 356 страницах машинописного текста, и состоит из введения, четырех глав – обзора литературы по синтезу, химическим свойствам, биологической активности бензофуроксанов и их трансформациям в 2H-бензимидазол-1,3-диоксиды, обсуждения собственных результатов (вторая глава), описания биологической активности синтезированных соединений (третья глава), экспериментальной части (четвертая глава), выводов, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 405 библиографических ссылок.

Достоверность результатов и выводов не вызывает сомнений, поскольку они базируются на большом качественно выполненном экспериментальном материале, обеспеченном широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов: ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P), ИК, УФ спектроскопии, данных РСА, масс-спектрометрии, в том числе высокого разрешения; элементного анализа.

Результаты диссертационной работы Чугуновой Е.А. опубликованы в 41 работе - 5 обзорах и 31 статье в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, включённых в международные системы цитирования Web of Science, Scopus; а также 1 главе в монографии; 2 патентах; 1 свидетельстве о государственной регистрации базы данных и 1 свидетельстве о

регистрации электронного ресурса. Работа прошла апробацию на большой серии международных и российских конференций.

По диссертации имеются **следующие замечания и пожелания**:

1. В названии диссертации предлагаю слово «платформа» удалить, изменив название, например, на «Создание новых биологически активных гетероциклических соединений широкого спектра действия на основе бензофураксанов». Маленькая молекула не является платформой.

2. Необходимо переформулировать цели диссертационной работы. Просто синтез не может быть целью работы, поскольку синтез по стандартным методикам, приводящий даже к получению новых соединений, не может быть целью докторской диссертации. Кроме того, просто исследование биологической активности также не может быть целью, а является одной из задач исследования. *«Целью работы может быть описание нового явления, изучение его характеристик, выявление закономерностей и т.д. Формулировка цели исследований обычно начинается с преамбулы: «разработать...», «установить...», «обосновать...», «выявить...» и т.д.»*

3. Необходимо более конкретно и более подробно сформулировать, что представляет собой крупное достижение, которое получено в результате выполнения данной докторской диссертационной работы. Автор (дисс. стр. 14, автореферат, стр.9) формулирует достижение предельно лаконично: «Результаты и сформулированные на их основе выводы и положения, выносимые на защиту, полученные в рамках диссертационной работы, являются крупным достижением в органической химии и химии N-оксид содержащих гетероциклических соединений».

4. Вывод 5 можно было бы представить в более обобщённом виде.

5. Представляется неудачным использование термина «гибридные» соединения. Гибрид – это объединение в одной молекуле в достаточно сильной степени различающихся структур. Так, например, правомерным является использование этого термина для обозначения органо-неорганических материалов и структур, что и делается в литературе. В данном случае все структурные фрагменты представляют собой гетероциклические или органические заместители. С этой позиции любая сложная органическая молекула является «гибридной». Использование в ряде случаев автором термина полифункциональные соединения является более удачным.

6. Трудно согласиться с предположением автора о том, что замена (раздел 2.3.8 диссертации, стр.141, раздел 2.3.5. автореферата) неполярного хлороформа на диполярный апротонный растворитель диметилсульфоксид при 80-90°C способствует радикальному механизму реакции замещенного бензофураксана и бензотиазола, приведенный литературный источник [314] относится к использованию неполярного четыреххлористого углерода. Как правило, радикальный механизм более характерен при использовании неполярных растворителей.

7. Не ясно, какими соображениями обусловлен выбор для кватернизации аминокпроизводных бензофуросанов (раздел 2.3.10 диссертации, 2.3.7 автореферата) моно- и дибромметилбензолов, а не обычно используемых для получения четвертичных аммонийных солей йодистых или бромистых алкилов.

8. Заменить неправильное название термина «электронно-акцепторная» на правильное электроноакцепторная дисс. стр. 99, 102, автореферат, стр.15, 17. Совершенно неясно значение термина структурные «гибриды», дисс. стр. 4, 134, 139, 261, автореферат стр.24.

9. Во введении в разделе «апробация работы» следует вначале перечислить статьи, обзоры и др., а потом дать перечень конференций.

10. Встречаются неудачные выражения: «явление термохромизма, позволяющее получить целый ряд различных гетероциклических соединений» (явление термохромизма является следствием, а не причиной структурных перестроек, в этой связи вывод 9 необходимо переформулировать); «отличная активность» или «отличная способность» дисс. стр. 12, 58, 196, 197, автореферат, стр.8; «Стоит также отметить необычный факт, что только одна бромметильная группа участвует в кватернизации с различными дибромбензолами» (автореферат, стр.30); «диметиламиновая» группа дисс. стр. 198, «таких группировок как сложноэфирные, хлор и кетон» дисс. стр. 11, 177, 179, 319, автореферат, стр. 7, 36, 43 (в том числе и в выводах);

Высказанные замечания и пожелания не затрагивают существа полученных диссертантом основных результатов и выводов, которые представляются достоверными и значимыми, основанными на большом экспериментальном исследовании с использованием имеющегося в распоряжении диссертанта широкого комплекса методов. Диссертация аккуратно оформлена, в ней имеется небольшое количество описок и опечаток.

Таким образом, по актуальности, новизне и уровню выполнения диссертационная работа в целом соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, однако необходимо внести ряд изменений и дополнений в соответствии с замечаниями.

С поддержкой работы выступили: академик РАН, д.х.н., проф. Синяшин О.Г., д.х.н. Семенов В.Э.; д.х.н. Хаматгалимов А.Р., д.х.н., проф. Карасик А.А. В их выступлениях было отмечено, что диссертационная работа имеет законченный вид, актуальна и соответствует основным требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а именно: научной новизной, достоверностью результатов и научной значимостью, положительно был отмечен подготовленный доклад.

По итогам обсуждения принято следующее **Заключение.**

Работа актуальна. Поиск новых классов биологически активных веществ и разработка методов их синтеза является важной и актуальной задачей

органической химии. В последнее время некоторые *N*-оксиды азотистых гетероциклов нашли применение в качестве противотуберкулезных, антибактериальных, противовирусных, антипротозойных и противораковых лекарственных препаратов. В частности, такие антимикробные препараты как Аципимокс, Миноксидил, Хлордиазепоксид, Хиноксидин, а также ветеринарные антимикробные средства Квиндоксин, Карбадокс содержат *N*-оксидный фрагмент при гетероцикле.

Бензимидазол-*N*-оксиды представляют собой класс *N*-оксидсодержащих гетероциклов, химия которых бурно развивается в настоящее время. В отличие от других *N*-оксидов азотистых гетероциклов они не могут быть получены прямым *N*-окислением бензимидазолов, что привело к развитию обширной и богатой химии этих систем. Спектр биологической активности производных бензимидазол-*N*-оксидов весьма разнообразен и включает в себя антигельминтную, акарицидную, антибактериальную и антипротозойную активность. Эти соединения также нашли применение в органической химии в качестве синтетических полупродуктов для создания различных азотистых гетероциклов.

Важным классом циклических соединений, содержащих в своем составе *N*-оксидный фрагмент и способных высвобождать NO, являются 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны). Фуроксаны обладают уникальной комбинацией различных химических характеристик, таких как таутомерия, легкое раскрытие цикла и трансформации в реакциях с электрофилами и нуклеофилами. Показано, что фуроксаны обладают NO-донорными, а также противоопухолевыми, кардиотропными, антибактериальными и противопаразитарными свойствами. Было обнаружено, что цитотоксическое действие фуроксанов частично вызвано «окислительным стрессом». Одним из представителей класса фуроксанов являются бензофуроксаны. Различные заместители в ароматическом кольце сильно влияют на физико-химические свойства бензофуроксанов и увеличивают их способность проникать в липидные мембраны, тем самым изменяя их биологическую активность.

За последнее десятилетие дизайн биоактивных бензофуроксанов был сфокусирован на развитии «гибридных» молекул, которые объединяют несколько фармакофорных структурных фрагментов, что привело к получению перспективных биологически активных соединений.

Синтетический потенциал бензофуроксанов, обусловленный легкостью введения в их структуру при сохранении фуроксанового кольца, различных фармакофорных групп, ответственных за появление биологической активности, а также получение на их основе широкого спектра различных классов NO-содержащих гетероциклических соединений, определяет большие перспективы их использования для целенаправленного конструирования соединений с практически полезными свойствами. Все вышесказанное определяет актуальность проведенного исследования и его научную значимость.

Научная новизна работы определяется тем, что в ней впервые разработан и

реализован «one-pot» метод синтеза многофункциональных соединений, в которых бензофуроксановые фрагменты объединены с различными фармакофорными фрагментами, такими, как: аминокислоты, нитраты аминспиртов; аминоалкилтрифенилфосфониевые группы; аминоалкилнафталимиды; сульфаниламидные производные; полиеновые антибиотики; фторхинолоны; 2-меркапто- и 2-аминобензотиазолы; *N*-, *S*-содержащие пространственно-затрудненные фенолы и аммониевые соли.

Проведено систематическое изучение реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуоксана с различными *N*-нуклеофилами (алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами). Показана возможность замещения только одного атома хлора в 4-м положении шестичленного цикла бензофуоксана. Установлены общие закономерности протекания этих реакций и показано влияние природы заместителя в анилине на длительность реакций 5-нитро-4,6-дихлорбензофуоксана с нуклеофилами анилинового ряда.

Впервые исследованы реакции галоидсодержащих бензофуоксанов с диаминами. Выявлено влияние структуры исходного бензофуоксана, природы диамина, а также экспериментальных условий, в частности растворителя и соотношения реагентов на структуру образующихся продуктов. Показано, что 4,6-динитро-7-хлорбензофуоксан является более электрофильным и склонен к образованию продуктов состава 2:1, в то время как менее электрофильный 5-нитро-4,6-дихлорбензофуоксан при варьировании условий реакции может образовывать продукты как состава 1:1, так и состава 2:1.

Впервые изучены реакции хлорсодержащих бензофуоксанов с *S*-нуклеофилами ароматического ряда, такими, как производные моноамино-, 1,3-диамино-, 1,3,5-триаминобензола и производными фенола. Наличие легко уходящего атома галогена в молекулах хлорсодержащих бензофуоксанов определяет направление реакции, приводя к образованию структур, содержащих углерод-углеродную связь.

Разработан новый способ получения бензотрифурооксана, заключающийся в азидировании 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуоксана, позволяющий выделять бензотрифурооксан без соблюдения особых мер предосторожности.

Осуществлен целенаправленный синтез широкого круга новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе реакций бензофуоксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах. Впервые показана возможность использования в данных реакциях бензофуоксанов, содержащих электроноакцепторные заместители. Обнаружено, что структура полученных соединений зависит от строения применяемого в реакции спирта и структуры исходного бензофуоксана, в реакцию вступают только спирты, способные образовывать вторичные карбокатионы. Оптимизированы экспериментальные условия реакции, позволяющие получать целевые продукты с высоким выходом.

Разработан оригинальный одностадийный метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, основанный на кислотнo-катализируемой реакции кетонов с *o*-

бензохинондиоксимами. Использование в предложенном подходе хлорной кислоты в качестве катализатора вместо хлороводородной ведет к увеличению выхода продукта. Данный подход позволяет существенно расширить круг исходных *o*-бензохинондиоксимов, приводя к получению новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с различными заместителями во втором положении гетероциклического кольца. Наличие во втором положении бензимидазольного цикла полученных соединений таких заместителей, как сложноэфирные, хлор и кетон, позволяет осуществить дополнительную модификацию молекулы.

Установлено, что термолиз производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов приводит к ряду различных гетероциклических соединений, таких, как 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола.

Изучены реакции 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с электрофилами и впервые показано, что в зависимости от природы электрофила замещение водорода происходит в разных положениях 2*H*-бензимидазольного цикла. В результате реакции нитрования синтезированных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов получены аналоги Сепина-1, запатентованного в качестве ингибитора сепаразы.

В результате исследования фотохромизма 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов выявлено, что стабильность соединений зависит от природы заместителей в шестичленном цикле. Введение фрагментов гетероциклических аминов в изоциклическое кольцо 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов приводит к увеличению стабильности соединений.

Научная и практическая значимость.

Предсказаны и реализованы реакции бензофуроксанов, осуществляемые по двум направлениям: реакции замещения, протекающие по изоциклическому кольцу бензофуроксана с образованием многофункциональных соединений, в которых бензофуроксановые фрагменты объединены с различными фармакофорными группами, и реакции с участием гетероциклического фрагмента, позволившие получить на основе бензофуроксанов различные гетероциклы, такие, как 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола.

Разработан новый одностадийный кислотнo-катализируемый метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе взаимодействия кетонов с *o*-бензохинондиоксимами. Использование в предложенном подходе хлорной кислоты в качестве катализатора вместо хлороводородной ведет к значительному увеличению выхода продукта.

Разработан новый безопасный способ получения мощного безводородного взрывчатого вещества – бензотрифуроксана, основанный на реакции 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана с азидом натрия.

Синтезировано 220 новых *N*-оксидсодержащих гетероциклов, из них 72 соединения было протестировано с помощью различных биологических объектов. Установлена зависимость «химическая структура – биологическая активность» и выявлены соединения-лидеры. Производные бензофуроксанов, содержащие

фенольный фрагмент в качестве фармакофорной группы, оказались наиболее активными среди всех исследованных нами соединений и продемонстрировали высокую активность в отношении штамма *Staphylococcus aureus* 209p. Соединение на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана и метилрезорцина более активно в отношении *Staphylococcus aureus* 209p (МИК 0.19 мкг/мл), по сравнению с контрольным препаратом Хлорамфениколом (МИК 62.5 мкг/мл), а также широко известным антибиотиком Ципрофлоксацином (МИК 0.25 мкг/мл) и более активно в отношении *Candida albicans* (МИК 3.1 мкг/мл), чем контрольный препарат Кетоконазол (МИК 3.9 мкг/мл), проявляя, таким образом, двойное действие - как в отношении грамположительных бактерий, так и грибов. Соли на основе бензофуроксанов и фторхинолонов проявили более высокую активность, чем исходные фторхинолоны в отношении грамположительных бактерий *Bacillus cereus* 8035. Бактерицидная активность соединения на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана и Ломефлоксацина в 8 раз превысила активность исходного Ломефлоксацина.

Показано, что цитотоксичность 4-((4-бромфенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензофуроксана в отношении M-Hela и MCF7 сопоставима с препаратом сравнения Доксорубицином, при этом в отношении нормальной клеточной линии (Chang liver) исследованное соединение значительно менее токсично, чем Доксорубицин.

Биотестирование с использованием бактериальных lux-биосенсоров *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 и *E. coli* MG1655 показало, что соединения на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана и ароматических аминов защищают бактериальные клетки от деструктивных эффектов ультрафиолета с длиной волны 300-400 нм.

Обнаружено, что производные бензофуроксанов при исследовании на бактериальных lux-биосенсорах не проявляют деструктивных биологических эффектов, т.е. не являются генотоксичными. Также изучена гемолитическая активность и токсичность ряда синтезированных соединений. Установлено, что некоторые из них представляют интерес в качестве базовых соединений для дальнейшей модификации с целью получения новых биологически активных веществ.

Результаты научной работы в области создания и изучения биологических свойств функционализированных бензофуроксанов 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» и 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 Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «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.

Ценность научных работ соискателя. Разработаны и реализованы подходы к созданию новых многофункциональных соединений на бензофуроксановой платформе, содержащих различные фармакофорные фрагменты, изучена биологическая активность, генотоксичность, цитотоксичность и токсичность полученных соединений, выявлены соединения-лидеры. Обнаружено, что в ряде случаев объединение в одной молекуле фуроксановых и фармакофорных фрагментов привело к значительному повышению биологической активности сформированных структур и снижению их токсичности, что открывает возможность их дальнейшего испытания в качестве перспективных лекарственных средств. Разработаны методы синтеза различных новых *N*-оксид содержащих гетероциклических соединений, изучены их химические и биологические свойства, выявлены соединения-лидеры. Разработан кислотно-катализируемый метод синтеза новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, основанный на оригинальной реакции *o*-бензохинондиоксимонов с различными по природе кетонами. Предложенная методика позволяет получать новые 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, содержащие в структуре реакционноспособные функциональные группы, что делает эти системы привлекательными для формирования на их основе новых типов гетероциклических соединений.

Результаты работы обоснованы и достоверны. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием ряда современных физико-химических методов, таких, как: спектроскопия ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P , в том числе с использованием 2D корреляций; масс-спектрометрия, в том числе высокого разрешения; элементный и рентгеноструктурный анализ.

Личный вклад соискателя. Основные результаты по теме диссертации получены лично автором в период с 2009 по 2019 гг. в ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленном структурном подразделении ФИЦ КазНЦ РАН. Личный вклад автора состоит в определении основных направлений исследования, постановке задач, проведении анализа литературных данных по теме диссертации. Диссертантом лично выполнена основная часть экспериментальных исследований, проведена интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы. Часть работ выполнена под руководством автора в рамках грантов 12-03-90832-мол_рф_нр, 13-03-90700 мол_рф_нр, 14-03-31365 мол_а, гранта Правительства Республики Татарстан «Алгарыш» 2013 года и гранта президента РФ для государственной поддержки молодых российских учёных МК-4838.2016.3, а также под руководством автора в рамках дипломных работ студентов ФГБОУ ВО КНИТУ.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Главы в монографиях:

Серков, И.В. Аминокислотные производные бензофуороксана / И.В. Серков, Е.А. Чугунова // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты / под ред. Карцева В.Г., - М.: МБФНП, - 2014. - Т. 3, - С. 223-224.

Обзоры:

[1] Чугунова, Е.А. Биологическая активность бензофуороксанов / Е.А. Чугунова, И.С. Сазыкин, М.А. Сазыкина // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Сер.: ест. науки. – 2011. – Т.2. – С.47–50.

[2] Jovené, C.C. The Properties and the Use of Substituted Benzofuroxans in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: A Comprehensive Review / C.C. Jovené, E.A. Chugunova, R. Goumont // Mini-Reviews Med. Chem. – 2013. – V.13, № 8. – P.1089–1136.

[3] Chugunova, E.A. Novel Structural Hybrids on the Base of Benzofuroxans and Furoxans. Mini-Review / E.A. Chugunova, A.R. Burilov // Curr. Top. Med. Chem. – 2017. – V.17, № 9. – P.986–1005.

[4] Чугунова, Е.А. N-Оксиды 2Н-бензимидазола: синтез, химические свойства и биологическая активность / Е.А. Чугунова, В.А. Самсонов, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, О.Г. Синяшин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2018. – Т.11. – С.1955–1970.

[5] Чугунова, Е.А. Бензофуороксаны. Синтез, свойства и биологическая активность / Е.А. Чугунова, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, Л.М. Юсупова, М.А. Пудовик, О.Г. Синяшин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – Т.5. – С.887–910.

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

[1] Чугунова, Е.А. Взаимодействие дихлорнитробензофуороксанов с аминами и их производными / Е.А. Чугунова, Э.М. Касимова, А.Р. Бурилов, Д.Б. Криволапов, Л.М. Юсупова, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2009. - Т.79, № 10. - С.1713–1717.

[2] Тимашева, Р.Э. Производные бис(4-аминофенилового) эфира, содержащие бензофуороксановые фрагменты / Р.Э. Тимашева, Е.А. Чугунова, Э.М. Гибадуллина, А.Р. Бурилов, С.В. Бухаров // Вестник Казанского технологического университета. - 2012. - Т.7. - С.29–30.

[3] Гибадуллина, Э.М. Взаимодействие 4,6-дихлоро-5-нитробензофуороксана с ароматическими аминами и азотосодержащими гетероциклами / Э.М. Гибадуллина, Е.А. Чугунова, Е.В. Миронова, Д.Б. Криволапов, А.Р. Бурилов, Л.М. Юсупова, М.А. Пудовик // ХГС. - 2012. - Т.48, № 8. - С.1318–1325.

[4] Чугунова, Е.А. Взаимодействие хлорнитро- и дихлординитробензофуороксанов с 4[(4-аминобензен)сульфонил]анилином / Е.А. Чугунова, Р.Э. Тимашева, Э.М. Гибадуллина, А.Р. Бурилов, А.Д. Волошина, В.В.

Зобов, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2012. - Т.82, № 9. - С.1565–1567.

[5] Chugunova, E.A. First Synthesis of Benzotrifuroxan at Low Temperature: Unexpected Behavior of 5,7-Dichloro-4,6-Dinitrobenzo-Furoxan with Sodium Azide / E.A. Chugunova, R.E. Timasheva, E.M. Gibadullina, A.R. Burirov, R. Goumont // Propellants Explos. Pyrotech. - 2012. - V.37, № 4. - P.390–392.

[6] Chugunova, E.A. Synthesis, Genotoxicity and Uv-Protective Activity of New Benzofuroxans Substituted by Aromatic Amines / E.A. Chugunova, M.A. Sazykina, E.M. Gibadullina, A.R. Burirov, I.S. Sazykin, V.A. Chistyakov, R.E. Timasheva, D.B. Krivolapov, R. Goumont // Lett. Drug Des. Discov. - 2013. - V.10, № 2. - P.145–154.

[7] Серков, И.В. Бензофуроксаны с NO-генерирующим фрагментом / И.В. Серков, Е.А. Чугунова, А.Р. Бурилов, А.Д. Волошина, Н.В. Кулик, В.В. Зобов, А.Н. Прошин // ЖОХ. - 2013. - Т.83, № 5. - С.873–875.

[8] Серков, И.В. Синтез Аминокислотных Производных Бензофуроксана / И.В. Серков, Е.А. Чугунова, А.Р. Бурилов, С.О. Бачурин // ДАН. - 2013. - Т.450, № 4. - С.417–419.

[9] Chugunova, E.A. The Study of the Biological Activity of Amino-Substituted Benzofuroxans / E.A. Chugunova, A.D. Voloshina, R.E. Mukhamatdinova, I.V. Serkov, A.N. Proshin, E.M. Gibadullina, A.R. Burirov, N.V. Kulik, V.V. Zobov, D.B. Krivolapov, A.V. Dobrynin, R. Goumont // Lett. Drug Des. Discov. - 2014. - V.11, № 4. - P.502–512.

[10] Мухаматдинова, Р.Э. Синтез новых производных аминокислот, содержащих бензофуроксанный фрагмент / Р.Э. Мухаматдинова, Е.А. Чугунова, Э.М. Гибадуллина, Р.Ф. Амиров, А.Р. Бурилов, С.В. Бухаров // Вестник Казанского технологического университета. - 2014. - Т.17, № 1. - С.59–60.

[11] Чугунова, Е.А. Необычная реакция 4-[(3-карбоксивпропил)амино]-6-хлоро-5-нитробензофуроксана с 1,2-динитратом 3-аминопропан-1,2-диола / Е.А. Чугунова, Р.Э. Мухаматдинова, И.В. Серков, С.В. Харламов, А.Б. Добрынин, А.Р. Бурилов // ЖОХ. - 2014. - Т.84, № 8. - С.1325–1328.

[12] 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.

[13] Chugunova, E. Synthesis and Some Properties of 2H-Benzimidazole 1,3-Dioxides / E. Chugunova, V. Samsonov, T. Gerasimova, T. Rybalova, I. Bagryanskaya // Tetrahedron. - 2015. - V.71, № 39. - P.7233–7244.

[14] Чугунова, Е.А. Взаимодействие бензофуроксанов с аминоалкилтрифенилфосфонийбромидами / Е.А. Чугунова, Р.Э. Мухаматдинова, А.Р. Бурилов // ЖОХ. - 2015. - Т.85, № 5. - С.872–875.

[15] Булатова, А.А. Соли бензофуроксанов с ломефлоксацином, обладающие антибактериальной активностью / А.А. Булатова, Л.Ф. Шакирова, Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, Н.В. Гаврилов, А.Р. Бурилов, С.В. Бухаров // Вестник технологического университета. - 2015. - Т.18, № 23. - С.5–6.

[16] Chugunova, E. Synthesis of New 'Hybrid' Compounds Based on Benzofuroxans and Aminoalkylnaphthalimides / E. Chugunova, R. Mukhamatdinova, M. Sazykina, A. Dobrynin, I. Sazykin, A. Karpenko, E. Mirina, M. Zhuravleva, N. Gavrilov, S. Karchava, A. Burirov // *Chem. Biol. Drug Des.* - 2016. - V.87, № 4. - P.626–634.

[17] Jovené, C. Synthesis and 1-Oxide/3-Oxide Interconversion of 4-Substituted Benzodifuroxans: A Thorough NMR and Theoretical Study of the Structure of 4-Fluoro- and 4-Chloro-Benzodifuroxan / C. Jovené, M. Jacquet, E.A. Chugunova, S. V. Kharlamov, R. Goumont // *Tetrahedron.* - 2016. - V.72, № 16. - P.2057–2063.

[18] Chugunova, E. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Structural Hybrids of Benzofuroxan Derivatives and Fluoroquinolones / E. Chugunova, N. Akyzbekov, A. Bulatova, N. Gavrilov, A. Voloshina, N. Kulik, V. Zobov, A. Dobrynin, V. Syakaev, A. Burirov // *Eur. J. Med. Chem.* - 2016. - V.116. - P.165–172.

[19] Чугунова, Е.А. Новые гибридные соединения на основе бензофуроксанов и сульфаниламидов / Е.А. Чугунова, Р.Э. Мухаматдинова, М.А. Сазыкина, И. Сазыкин, Н.В. Гаврилов, А.Б. Добрынин, Е.М. Кудеевская, А.Р. Бурилов // *ЖОХ.* - 2016. - Т.86, № 5. - С.767–771.

[20] Чугунова, Е.А. Синтез первого представителя третичного аммониевого производного 6-хлоро-5-нитробензофуроксана / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, Н.О. Аппазов, Е.М. Махрус, А.Р. Бурилов // *ЖОрХ.* - 2016. - Т.52, № 6. - С.924–925.

[21] Chugunova, E.A. Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activity of Compounds Derived from Benzo[c][1,2,5]Oxadiazole-1-Oxides and Phenolates / E.A. Chugunova, N.I. Akyzbekov, A.D. Voloshina, N.V. Kulik, V.V. Zobov, V.M. Babaev, N.V. Gavrilov, A.R. Burirov // *Synth. Commun.* - 2016. - V.46, № 18. - P.1560–1565.

[22] Чугунова, Е.А. Синтез и биологическая активность новых гибридных соединений на основе бензофуроксанов и полиеновых антибиотиков / Е.А. Чугунова, Р.Э. Мухаматдинова, М.А. Сазыкина, И. Сазыкин, М.И. Хаммами, Н.И. Акылбеков, А.Р. Бурилов, Н.В. Кулик, В. Зобов // *ЖОХ.* - 2016. - Т.86, № 5. - С.772–776.

[23] Chugunova, E. Synthesis of Hybrids of Benzofuroxan and N-, S-Containing Sterically Hindered Phenols Derivatives. Tautomerism / E. Chugunova, N. Akyzbekov, L. Shakirova, A. Dobrynin, V. Syakaev, S. Latypov, S. Bukharov, A. Burirov // *Tetrahedron.* - 2016. - V.72, № 41. - P.6415–6420.

[24] Чугунова, Е.А. Синтез новых 3Н-бензо[1,2,5]оксадиазин-4-оксидов, содержащих гетероциклические фрагменты в бензольном кольце / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, Н.В. Гаврилов, В.А. Самсонов, С.А. Ситнов, А.Б. Добрынин, М.А. Пудовик, А.Р. Бурилов // *ЖОХ.* - 2016. - Т.86, № 11. - С.1908–1910.

[25] Чугунова, Е.А. Фотохромизм 3Н-бензо[1,2,5]оксадиазин-4-оксидов, содержащих гетероциклические фрагменты в бензольном кольце / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, В.А. Самсонов, С.А. Ситнов, А.Р. Бурилов // *ЖОрХ.* - 2017. - Т.53, № 4. - С.628–629.

[26] Chugunova, E. Synthesis of 2H-Benzimidazole 1,3-Dioxides, Separase

Inhibitors, by Reaction of o-Benzoquinone Dioximes with Ketones / E. Chugunova, V. Samsonov, N. Akylbekov, D. Mazhukin // *Tetrahedron*. - 2017. - V.73, № 27–28. - P.3986–3992.

[27] 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.

[28] Чугунова, Е.А. Получение новых производных 2Н-бензимидазол-1,3-диоксида – аналогов ингибитора сепаразы (Сепина-1) / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, М.Р. Газиев, В.А. Самсонов, А.Б. Добрынин, А.Р. Бурилов // *ЖОрХ*. - 2017. - Т.53, № 12. - С.1860–1862.

[29] Чугунова, Е.А. Необычная реакция 6,8-дихлоро-3,3-диметил-7-нитро-3Н-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида с 4-аминоморфолином / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, М.Р. Газиев, В.А. Самсонов, А.Б. Добрынин, А.Р. Бурилов // *ЖОХ*. - 2017. - Т.87, № 12. - С.2073–2075.

[30] Chugunova, E.A. Synthesis and Study of Antimicrobial Activity of Quaternary Ammonium Benzofuroxan Salts / E.A. Chugunova, N.I. Akylbekov, E.M. Mahrous, A.D. Voloshina, N. V Kulik, V. V Zobov, A.G. Strel'nik, T.P. Gerasimova, A.B. Dobrynin, A.R. Burilov // *Monatsh. Chem.* - 2018. - V.149, № 1. - P.119–126.

[31] Micheletti, G. Highly Conjugated Architectures and Labile Reaction Intermediates from Coupling between 10 π Electron-Deficient Heteroaromatics and Sym-Trihydroxy- or Triamino-Benzene Derivatives / G. Micheletti, C. Boga, S. Cino, S. Bordoni, E. Chugunova // *RSC Adv.* - 2018. - V.8, № 72. - P.41663–41674.

Патенты и свидетельства:

[1] Пат. 2428419 РФ, МПК C07D271/12, C07D413/04, A01N43/828, A61K31/4245. Новые бензофуроксаны, обладающие фунгицидной и бактерицидной активностью / А.Р. Бурилов, Э.М. Касымова, Е.А. Чугунова, Л.М. Юсупова, В.В. Зобов // Заявитель и патентообладатель ФГБУН Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (RU). Бюль. №25. – № 2009139700/04; Заявлен 27.10.2009; опублик. 10.09.2011. – 6 с.

[2] Пат. 2602804 РФ, МПК C07D273/00, C07D271/12, C07D215/20, A61P31/04. Соли бензофуроксанов с Ломефлоксацином, обладающие антибактериальной активностью / А.Р. Бурилов, Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, А.Д. Волошина, В.В. Зобов, М.А. Пудовик // Заявитель и патентообладатель ФГБУН Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (RU). Бюль. №32. Заявлен 30.09.2015; опубликован 20.11.2016. - 8 с.

[3] Свидетельство о регистрации электронного ресурса №22222. База данных по биологической активности производных бензофуроксанов / М.А. Сазыкина, Е.А. Чугунова, И.С. Сазыкин, А.Р. Бурилов, Ш.К. Карчава, Р.Э. Мухаматдинова, М.В. Журавлева, Л.Е. Хмелевцова, М.И. Хаммами, Е.М. Кудеевская, Е.Ю. Гаврилов, Н.В., Селиверстова // Дата регистрации 20.10.2016.

[4] Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2017621207. Синтез и свойства производных 2Н-бензимидазол-1,3-диоксидов и

3Н-бензо[1,2,5]оксадиазин-4-оксидов / Е.А. Чугунова // Дата выдачи 17.10.2017.

В диссертации автор ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на автора или источник заимствования.

По материалам диссертации также опубликованы тезисы 52 докладов на международных и всероссийских конференциях.

Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Чугуновой Е.А. «Новые синтетические возможности бензофуороксановой платформы для конструирования биологически активных систем» соответствует пунктам 1 «Выделение и очистка новых соединений», 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», 7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство»», 8 «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ» паспорта специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Расширенный научный семинар по направлению «Органическая химия и химия биологически-активных соединений» Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» считает, что по актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему, целостности и законченности диссертационная работа Чугуновой Елены Александровны «Новые синтетические возможности бензофуороксановой платформы для конструирования биологически активных систем» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заключение принято на заседании расширенного научного семинара по направлению «Органическая химия и химия биологически-активных соединений» (протокол № 6 от 05.12.2019 г.). Присутствовали: 33 чел. Итоги голосования: «За» – 33, «Против» – нет, «Воздержавшихся» – нет.

Заключение рекомендовано к утверждению на заседании Ученого совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (протокол № 11 от 19.12.2019 г.). Из 25 списочного состава ученого совета присутствовали: 19 чел. Итоги голосования: «За» – 19, «Против» – нет, «Воздержавшихся» – нет.