

**Заключение диссертационного совета МГУ.014.1
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Решение диссертационного совета №79 от «08» ноября 2023 г.

О присуждении Каретникову Георгию Леонидовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез галогенарилзоксазолов и их функционализация: разработка подходов к новым тубулин-ингибирующим противоопухолевым агентам» по специальностям 1.4.3 – органическая химия и 1.4.16 – медицинская химия принята к защите диссертационным советом протокол № 78б от 4 октября 2023 г.

Соискатель Каретников Георгий Леонидович 3 октября 1996 года рождения в 2019 году окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», в 2019-2023 гг. обучался в очной аспирантуре химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Соискатель в настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника на кафедре органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена в лаборатории Биологически активных органических соединений на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель: Бондаренко Оксана Борисовна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории Биологически активных органических соединений на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

1. Зефирова Ольга Николаевна, доктор химических наук, доцент; ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет МГУ, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, работает в должности профессора.

2. Семенов Виктор Владимирович, доктор химических наук; ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук», лаборатория медицинской химии, заведующий лабораторией.

3. Голанцов Никита Евгеньевич, кандидат химических наук; ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», факультет физико-математических и естественных наук, кафедра органической химии, доцент.

дали положительные отзывы на диссертацию.

На автореферат диссертации поступило два дополнительных отзыва, оба положительные.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 3 работы, из них 3 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ. Вклад соискателя в эти работы, опубликованные в соавторстве, является определяющим:

1) Bondarenko O.B., **Karetnikov G.L.**, Komarov A.I., Pavlov A.I., Nikolaeva S.N. R4NHal/NOHSO₄: A Usable System for Halogenation of Isoxazoles, Pyrazoles, and beyond // Journal of Organic Chemistry. — 2021. — Vol. 86, № 1. — P. 322–332. **IF = 4.198 (Web of Science)**. Объем 1.57 п.л., вклад 50%.

2) **Karetnikov G.L.**, Skvortsov D.A., Lopatukhina E. V., Nikolaeva S.N., Bondarenko O.B. Two-stage Regioselective Access to Non-symmetric 3,5-Diarylisoaxazoles: Synthesis of Combretastatin A-4 analogues // Asian Journal of Organic Chemistry. — 2021. — Vol. 10, № 12. — P. 3343–3348. **IF = 3.116 (Web of Science)**. Объем 0.67 п.л., вклад 75%.

3) **Karetnikov G.L.**, Skvortsov D.A., Moseicheva A.A., Zyk N.V., Bondarenko O.B. Synthesis of Hybrid Isoxazole-triazole Compounds as Potential Antiproliferative Agents // Asian Journal of Organic Chemistry. — 2023. — Vol. 12, № 7, — e202300131. **IF = 3.116 (Web of Science)**. Объем 0.46 п.л., вклад 75%.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью данных учёных в области синтеза и исследования биологической активности органических соединений, а также имеющимися у них научными публикациями по теме, родственной теме диссертации и способностью определить научную и практическую значимость исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития органической и медицинской химии:

- Оптимизированы условия реакции нитрозирования 2-арил-1,1-дибромциклопропанов хлорсульфатом нитрозония. Осуществлен региоселективный синтез

3-арил-5-бромизоксазолов и 3-арил-4,5-дибромизоксазолов с хорошими выходами. Разработан двухстадийный высокорегииоселективный подход к несимметричным 3,5-диарилизоксазолам из 2-арил-1,1-дибромциклопропанов, путем комбинации реакций нитрозирования/кросс-сочетания Сузуки.

- Предложена новая универсальная система для галогенирования изоксазолов, пиразолов и других ароматических субстратов донорного характера на основе нитрозилсерной кислоты и тетраметиламмоний галогенидов.

- Разработаны подходы к синтезу 5-замещенных 3,4-диарилизоксазолов, в том числе путем нитрозирования 2-арил-1,1-дигалогенциклопропанов на первой стадии, с последующим иодированием и арилированием (реакция Сузуки) изоксазольного цикла. Региоселективно и с высокими выходами получены 3,4-диарил-5-хлоризоксазолы, 3,4-диарил-5-метилизоксазолы и 3,4-диарил-5-дифторметоксиизоксазолы – аналоги Комбретастина А4.

- Синтезирована серия 4-триазилилизоксазолов посредством азид-алкинового циклоприсоединения 3,4,5-триметоксифенил- и -бензилазидов к тройной связи 4-этилизоксазолов.

- Исследованы цитотоксические свойства полученных соединений *in vitro* методом МТТ на избранных клеточных линиях. Выявлены два наиболее активных соединения ряда 3,4-диарилизоксазолов, показавшие цитотоксичность к опухолевым клеткам в наномолярном диапазоне и высокую селективность к ним.

- Исследованы противоопухолевые свойства изоксазолов **122** и **143** *in vivo* на двух моделях мышинного лейкоза - L1210 и P388. У мышей, прошедших курс терапии с использованием изоксазола **122**, наблюдалась полная ремиссия для обеих моделей. Исследованы противоопухолевые свойства соединений **122** и **143** *in vivo* на модели подкожных ксенографтов иммунодефицитных мышей BALB/c Nude с использованием подкожной опухоли SW620. Показатели торможения роста опухоли (ТРО) для изоксазолов **122** и **143** составили 66% и 74%, что в **1.20** и **1.34** раза выше, чем у Комбретастин А4-фосфата.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку

- Варьирование условий нитрозирования 2-арил-1,1-диброциклопропанов хлорсульфатом нитрозония позволяет региоселективно получать как 3-арил-5-бромизоксазолы, так и 3-арил-4,5-дибромизоксазолы.

- Введение 3-арил-5-бромизоксазолов в реакцию Сузуки открывает возможность комбинаторного синтеза и позволяет эффективно и региоселективно получать несимметричные 3,5-диарилизоксазолы.

- Галогенирующая система на основе $\text{NOHSO}_4/\text{NOSO}_3\text{Cl}$ и тетраметиламмоний галогенидов является универсальной для галогенирования изоксазолов, пиразолов и других ароматических субстратов донорного характера.

- Использование различных подходов к формированию изоксазольного цикла, включающих нитрозирование дигалогенциклопропанов, нитрилоксидный синтез и модификацию изоксазолонов, позволяет варьировать заместитель в 5-м положении.

- 3-Арил-4-иодизоксазолы – базовые структуры для синтеза как 3,4-диарилзоксиазолов в условиях реакции Сузуки, так и гибридных изоксазол-триазолов путем комбинации реакций Соногаширы и азид-алкинового циклоприсоединения.

- Синтезированные новые аналоги Комбретастатина А4 ряда 3,5- и 3,4-диарилзоксиазолов обладают высокой биологической активностью *in vitro* и *in vivo* в качестве тубулин-ингибирующих противоопухолевых агентов.

На заседании 08.11.2023 года диссертационный совет принял решение присудить Каретникову Георгию Леонидовичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них докторов наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия» – 8 человек, по специальности 1.4.16 «Медицинская химия» – 4 человека, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 21, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель совета, д.х.н. проф.
академик

Белецкая И.П.

Ученый секретарь совета, к.х.н.

Малошицкая О. А.

8 ноября 2023 года.