

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Астаховой Надежды Евгеньевны на тему: «**Нитроизоксазолы в реакциях функционализации изоксазольного цикла и синтезе соединений с различной биологической активностью**» по специальностям 1.4.16. Медицинская химия,

1.4.3. Органическая химия.

Интерес к химическим превращениям 5-метил-4-нитроизоксазолов обусловлен СН-кислотностью метильной группы (вследствие влияния электроноакцепторной нитрогруппы), благодаря которой может быть получен широкий ассортимент продуктов конденсации. С другой стороны, легкость восстановления нитрогруппы в аминогруппу позволяет синтезировать соответствующие ацильные производные. Получаемые таким образом библиотеки веществ весьма перспективны с точки зрения медицинской химии, поскольку могут быть найдены представители с ярко выраженной биологической активностью. В этой связи работа Астаховой Надежды Евгеньевны, посвященная синтезу и изучению свойств макроциклсодержащих этенилнитроизоксазолов, а также 4-нитроизоксазол-5-карбонитрилов [получаемых из (4-нитроизоксазол-5-ил)енаминов], несомненно, *актуальна*.

Выполненное исследование можно разбить на несколько частей. Первая часть посвящена получению макроциклсодержащих производных 4-нитроизоксазола. Для их получения были выбраны две синтетические стратегии: 1) конденсация Кляйзена-Шмидта 5-метил-3-(1-нафтил)-4-нитроизоксазола с макроциклсодержащим ароматическим альдегидом; 2) ацилирование макроциклсодержащего амина хлорангидридом 5-метил-4-нитроизоксазол-3-карбоновой кислоты. Изучены спектрально-оптические, сенсорные (по отношению к различным катионам, в том числе редкоземельных элементов) и цитотоксические свойства полученных производных. Во второй части работы Астаховой Н.Е. на основе конденсации 3-(гет)арил-5-метил-4-нитроизоксазолов с диметилацеталем диметилформамида получены соответствующие (4-нитроизоксазол-5-ил)енамины, которые при обработке *трет*-бутилнитритом превращаются в 4-нитроизоксазол-5-карбонитрилы. Интерес к последним обусловлен возможностью нуклеофильного замещения как нитро, так и цианогруппы. Несомненным достоинством работы является обнаруженная региоселективность нуклеофильного замещения в зависимости от природы используемого нуклеофила – в случае *N*-нуклеофилов происходит замещение цианогруппы, в случае *S*-нуклеофилов замещается нитрогруппа. Последняя часть исследования посвящена дизайну производных изоксазола, которые могут ингибировать

полимеризацию тубулина или белок GLUT5. Опираясь на более ранние исследования, базирующиеся на разработке изоксазольных производных структурноподобных комбрестатину А4, Астахова Н.Е. синтезировала новые представители последовательностью реакций восстановления соответствующего 4-нитроизоксазол-5-карбонитрила с последующим ацилированием хлорангидридом *para*- или *meta*-толуиловой кислоты или сульфонилхлоридами. Для получения потенциальных ингибиторов GLUT5 использовалось нуклеофильное замещение цианогруппы в соответствующем 4-нитроизоксазол-5-карбонитриле при действии анилина или бензиламина, конденсированных с 1,3-диоксолон.

В качестве замечаний можно отметить следующее:

1. В заключении указано, что «предложена механизмическая схема реакции» образования 4-нитро-5-цианоизоксазолов, а также то, что «региохимия продуктов S_{MAr} ... обоснована квантово-химическими расчетами». К сожалению, вероятно в силу ограниченности объема автореферата, эти тезисы не были отражены в достаточной мере.

2. В тексте автореферата встречается незначительное количество опечаток: С. 9 – на рис. 2 используемый 5-метил-4-нитроизоксазол имеет номер «4r», а в тексте указан номер «1a»; С. 10 – вероятно, следует дописать слово «свойства» после слов «на их флуоресцентные»; С. 11 – заменить «DMCO» на «ДМСО» или «DMSO»; С. 17 – на рис. 13 триметоксифенилсодержащий 5-метил-4-нитроизоксазол имеет номер «4f», тогда как на рис. 7 (С. 14) ему соответствует индекс «j». На рис. 11 используется обозначение «IC50» с размерностью «мкМ», в то время как на рис. 12 и 13 используется обозначение «EC50» с размерностью «μМ» (По сути, в данном контексте это одно и то же?).

Высказанные замечания по рецензируемой работе не умаляют научную значимость и очевидные достоинства выполненного диссертационного исследования.

Автореферат четко изложен и написан отличным химическим языком. Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Материал диссертационного исследования опубликован в виде 6 статей (Scopus, WoS) и апробирован в виде устных докладов на 5 конференциях международного и всероссийского уровня.

Представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод о том, что диссертация Астаховой Надежды Евгеньевны «Нитроизоксазолы в реакциях функционализации изоксазольного цикла и синтезе соединений с различной биологической активностью» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного типа. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.16. Медицинская химия,

1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным п.2. Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Автор диссертационной работы Астахова Надежда Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия.

Дата оформления отзыва: 11.03.2026

Доцент кафедры химии Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова, кандидат химических наук
(02.00.03. Органическая химия), доцент
(1.4.3. Органическая химия)

Байчурина Лариса Васильевна

Почтовый адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж,
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Рабочий телефон: 8 (812) 292-34-38; Рабочий e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Под