

Заключение диссертационного совета МГУ.014.7
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «27» марта 2026 г. № 45

О присуждении **Астаховой Надежде Евгеньевне**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «**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 (химические науки) принята к защите диссертационным советом 13 февраля 2026 г., протокол № 39.

Соискатель **Астахова Надежда Евгеньевна** 1997 года рождения, в 2025 году окончила очную аспирантуру химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», период обучения с 01 октября 2021 г. по 30 сентября 2025 г.

В настоящее время соискатель не трудоустроен.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научные руководители:

– доктор химических наук **Аверина Елена Борисовна**, профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»;

– кандидат химических наук **Василенко Дмитрий Алексеевич**, ассистент, старший научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Ферштат Леонид Леонидович - доктор химических наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, лаборатория азотсодержащих соединений, заведующий лабораторией;

Ковалев Владимир Васильевич – доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», химический факультет, кафедра химии нефти и органического катализа, главный научный сотрудник;

Друзина Анна Александровна – кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Отдел металлоорганических соединений, лаборатория алюминий- и борорганических соединений, старший научный сотрудник

дали **положительные** отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области медицинской и органической химии, способностью определить научную и практическую значимость исследования, а также наличием публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по вопросам, близким к проблематике диссертации.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 6 работ, из них 6 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам):

1. Sadovnikov K.S., Vasilenko D.A., Gracheva Yu.A., Grishin Yu.K., Roznyatovsky V.A., Tafenko V.A., **Astakhova N.E.**, Burtsev I.D., Milaeva E.R., Averina E.B. 5-Styrylisoxazoles: π -Conjugated System with Fluorescent Properties and Bioactivity // *ChemistrySelect*. – 2023. – Vol. 8, No. 20. – P. e202300830. – DOI 10.1002/slct.202300830. – EDN VWMYHB. Импакт-фактор 2,0 (JIF), 1 п.л.
2. Бурцев И.Д., Василенко Д.А., **Астахова Н.Е.**, Аверина Е.Б., Трофимов А.В., Кузьмин В.А. Комплексообразование стирилизоксазолового красителя с альбумином // *Химия высоких энергий*. – 2024. – Т. 58, № 3. – С. 233-236. – EDN UUATPW. Импакт-фактор 0,399 (РИНЦ), 0,1 п.л.
[перевод: Burtsev I.D., Vasilenko D.A., **Astakhova N.E.**, Averina E.B., Trofimov A.V., Kuzmin V.A. Complexation of Styrylisoxazole Dye with Albumin // *High Energy Chemistry*. – 2024. – Vol. 58, No. 3. – P. 343-345. – EDN HSPQMR. Импакт-фактор 0,6 (JIF), 0,1 п.л.]
3. **Astakhova N.E.**, Sadovnikov K.S., Vasilenko D.A., Markova A.A., Nguyen M.T., Burtsev I.D., Yakushev A.A., Grishin Yu.K., Gracheva Yu.A., Volodina Yu.L., Lukmanova A.R., Spiridonov V.V., Yaroslavov A.A., Averin A.D., Kuzmin V.A., Milaeva E.R., Averina E.B. Isoxazole-based styryl dyes with macrocyclic receptors: synthesis, ion sensing properties and applications in bioimaging // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2025. – Vol. 468. – P. 116497. – DOI 10.1016/j.jphotochem.2025.116497. – EDN ETLSGM. Импакт-фактор 4,7 (JIF), 1.1 п.л.
4. Кузьмина М.С., **Астахова Н.Е.**, Василенко Д.А., Седенкова К.Н., Гришин Ю.К., Грачева Ю.А., Милаева Е.Р., Аверина Е.Б. Синтез и изучение антипролиферативной активности новых аналогов комбретастатина А4 ряда изоксазола // *Известия Академии наук. Серия*

химическая. – 2025. – Т. 74, № 7. – С. 2184-2189. – EDN LQSCCC. Импакт-фактор 1,035 (РИНЦ), 0.4 п.л.

[перевод: Kuzmina M.S., **Astakhova N.E.**, Vasilenko D.A., Sedenkova K.N., Grishin Yu.K., Gracheva Yu.A., Milaeva E.R., Averina E.B. Synthesis and investigation of antiproliferative activity of novel analogs of combretastatin A4 of isoxazole series // *Russian Chemical Bulletin*. – 2025. – Vol. 74, No. 7. – pp. 2184-2189. – EDN TIDMJS. Импакт-фактор 0,305 (SJR), 0.4 п.л.]

5. **Astakhova N.E.**, Vasilenko D.A., Kuzmina M.S., Pupeza A.K., Grishin Yu.K., Tafeenko V.A., Averina E.B. *tert*-BuONO-Promoted Nitrosation of 4-Nitroisoxazole-Based Enamines: Synthesis of 5-Cyanoisoxazoles and Their Application // *Journal of Organic Chemistry*. – 2025. – Vol. 90, No. 34. – pp. 12138-12152. – EDN VBHICA. Импакт-фактор 3,6 (JIF), 0.9 п.л.
6. **Astakhova N.E.**, Kuzmina M.S., Vasilenko D.A., Shashurin D.A., Vasileva V.Yu., Sudarikova A.V., Zefirov N.A., Averina E.B., Chubinskiy-Nadezhdin V.I., Milaeva E.R., Medvedev O.S., Zefirova O.N. Substituted 3-aryl-4-nitroisoxazoles as potential blockers of the transport protein GLUT5: molecular design, synthesis and primary biotesting // *Mendeleev Communications*. – 2026. – Vol. 36, No. 1. – pp. 12-14. – EDN VSXSHU. Импакт-фактор 1,7 (JIF), 0.2 п.л.;

Личный вклад в работах соискателя, подготовленных им в соавторстве с другими исследователями, является основополагающим. В работе [1] соискатель провела синтез выборки флуорофоров и изучение их фотофизических свойств. В статье [2] соискатель синтезировала стирилизоксазольные красители. В работе [3] соискатель осуществила синтез краун-содержащих лигандов двух типов и анализ их фотофизических и сенсорных свойств. В статьях [4,6] соискатель разработала методики синтеза исходных соединений для аналогов комбретастина А4 и ингибиторов GLUT5, соответственно. В работе [5] соискателем был проведен синтез большой серии ранее неизвестных изоксазол содержащих енаминов, разработана новая реакция получения 4-нитро-5-цианоизоксазолов, получена большая серия карбонитрилов и изучены их химические свойства в реакциях нуклеофильного замещения нитро- и циано-групп и восстановления нитро-группы.

На диссертацию и автореферат поступило 7 дополнительных отзывов, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены актуальные задачи, связанные с разработкой оригинальных подходов к синтезу 5-стирилизоксазолов и (изоксазол-5-ил)енаминов, изучением их свойств и осуществлением дальнейших превращений с целью получения биологически активных структур, а именно:

- **осуществлен** дизайн и синтез флуорофоров на основе 5-стирилизоксазолов, содержащих макроциклические сенсорные фрагменты. **Изучено** влияние строения макроцикла и его

расположения в молекуле на сенсорные свойства. **Установлено**, что макроциклические 5-стирилизоксазолы демонстрируют агрегативно-индуцированную эмиссию (AIE), а также связывание с белковыми макромолекулами с образованием флуоресцентных комплексов в клеточных средах.

- **найдена** новая реакция (4-нитроизоксазол-5-ил)енаминов с *трет*-бутилнитритом с образованием неизвестных ранее 4-нитро-5-цианоизоксазолов, на основе которой **разработан** общий метод их синтеза.

- **впервые изучены** реакции ароматического нуклеофильного замещения для 4-нитро-5-цианоизоксазолов под действием *N*-, *O*-, *S*-нуклеофилов. **Обнаружена** дихотомия реакционной способности 4-нитро-5-цианоизоксазолов в реакциях с нуклеофилами, приводящая к образованию продуктов замещения нитрогруппы *S*-нуклеофилами и цианогруппы *N*-нуклеофилами. **Изучены** механистические аспекты найденных новых реакций.

- **проведен** дизайн новых структур для скрининга антипролиферативной активности ряда лигандов колхицинового сайта связывания тубулина – 4-ациламино-5-метилизоксазолов.

- **разработаны** новые ингибиторы транспортного белка GLUT5 на основе 4-нитроизоксазолов, **осуществлен** синтез и проведен первичный скрининг их активности.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы для дальнейшей разработки новых стратегий функционализации изоксазольного цикла, а также для дизайна и синтеза потенциальных биологически активных веществ. Кроме того, обнаруженные закономерности зависимости флуоресцентных свойств от строения краун-содержащих флуорофоров на основе 5-стирилизоксазолов могут быть использованы для дизайна новых сенсорных молекул. Результаты исследований нового типа флуорофоров в клеточной среде могут быть усовершенствованы и использованы для биовизуализации в клетках.

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:

1. 4-Нитро-5-стирилизоксазолы, содержащие макроцикл в положении 3 изоксазольного цикла или в стирильном фрагменте, являются флуорофорами с сенсорными свойствами, при этом наличие макроцикла в стирильном фрагменте обеспечивает сенсорные свойства на катионы металлов.
2. Содержащие макроцикл 5-стирилизоксазолы в водной среде находятся в агрегированной форме, образуют стабильные комплексы с белком БСА и обнаруживаются в клетках в концентрациях от 2.5 мкМ в длинноволновой области («AIE» сигнал агрегированной формы красителя) и в «зеленой» области спектра благодаря флуоресценции комплексов белок-стирилизоксазол.

3. Енамины на основе 4-нитроизоксазолов взаимодействуют с *трет*-бутилнитритом с образованием соответствующих нитропроизводных, которые при добавлении $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ или трифторуксусного ангидрида дают с высокими выходами 4-нитро-5-цианоизоксазолы с различными заместителями в положении 3 изоксазольного цикла.
4. 4-Нитро-5-цианоизоксазолы демонстрируют дихотомию реакционной способности по отношению к *N*- и *S*-нуклеофилам с образованием продуктов замещения 5-цианогруппы в реакциях с аминами и продуктов замещения 4-нитрогруппы в реакциях с тиофенолами, а также при действии дитионита натрия нитрогруппа в молекулах 4-нитро-5-цианоизоксазолов восстанавливается в аминогруппу.
5. С использованием 4-нитро-5-метил- и 4-нитро-5-цианоизоксазолов синтезированы новые аналоги лигандов колхицинового сайта связывания тубулина – 4-(ациламино)-5-метил-3-(триметоксифенил)изоксазолов, в структуре которых замена ациламидного фрагмента на сульфониламидный в положении 4 изоксазольного цикла, а также замена метильной группы на цианогруппу в положении 5 гетероцикла приводит к существенному снижению цитотоксической активности.
6. Модификация известного ингибитора GLUT5 диариламина MSNBA путем введения в его структуру 4-нитроизоксазольного фрагмента приводит к получению новых производных изоксазола с антипролиферативной активностью по отношению к клеткам хронического миелолейкоза.

На заседании «27» марта 2026 года диссертационный совет принял решение присудить Астаховой Надежде Евгеньевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **18** человек, из них **6** докторов наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия, **3** доктора наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из **25** человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту **3** человека), проголосовали: «за» - **17**, «против» - 0, недействительных бюллетеней - 1.

Председатель диссертационного совета МГУ.014.7,

д.х.н., профессор

подпись

Караханов Э.А.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.7,

к.х.н.

подпись, печать

Синикова Н.А.

27 марта 2026 года