

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию 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

Диссертационная работа Астаховой Надежды Евгеньевны посвящена разработкам методов синтеза и изучению свойств новых производных нитроизоксазолов, которые могут быть перспективными структурами для дальнейшей функционализации и использования полученных соединений с заданным набором свойств. Одним из важных направлений исследований в этой области является создание синтетической платформы на основе нитроизоксазолов, которые служат эффективными соединениями для последующей модификации изоксазольного цикла с образованием различных классов биомолекул, обладающих биологическими и фармакологическими свойствами. Разработанные методы функционализации нитроизоксазолов имеют прямое практическое применение: они позволяют химикам осуществлять направленный синтез соединений, обладающих противоопухолевой активностью. Интересными производными являются стирилизоказолы, которые с учетом их химической модификации с использованием различных методов органической химии, могут применяться в качестве эффективных молекулярных сенсоров, которые можно использовать для визуализации процессов, протекающих в клеточной среде. Таким образом, нитроизоксазолы в химии функционализации изоксазольного цикла – это не просто соединения с нитрогруппой, а универсальные строительные блоки. Нитрогруппа здесь (например, в 4-нитро-5-цианоизоксазолах) выступает в роли особого ориентанта, который активирует кольцо к нуклеофильному замещению и направляет нуклеофилы в нужное положение, что делает их незаменимыми для создания сложных, замещенных изоксазолов – структур, часто встречающихся в фармацевтических препаратах.

Следует отметить, что представленная диссертационная работа хорошо структурирована, прослеживается четкое планирование эксперимента. На первом этапе исследования обстоятельно раскрыты подходы к синтезу краунсодержащих 5-стирил-4-нитроизоксазолов и обстоятельно изучены их сенсорные свойства в отношении катионов металлов и бычьего сывороточного альбумина (БСА). На втором этапе разработан метод синтеза 4-нитро-5-цианоизоксазолов и изучена их реакционная способность по отношению к нуклеофилам. На следующем этапе проведен дизайн новых структур для скрининга антипролиферативной активности в ряду лигандов колхицинового сайта связывания тубулина – 4-ациламино-5-метилизоксазолов, а также на основе 4-нитроизоксазолов разработаны новые ингибиторы транспортного белка GLUT5 и изучена их активность. В свете вышеизложенного **такое направление исследования, безусловно, является актуальным.**

Исходя из указанных положений, автор сформулировала **цель работы**, которая заключается в целенаправленном получении эффективных флуорофоров на основе 5-стирилизоксазолов с макроциклическим фрагментом, а также разработка синтеза производных изоксазола, исследование их биологических свойств для оценки возможности применения в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.

Работа Н.Е. Астаховой характеризуется необходимой для диссертации **научной новизной и практической значимостью:**

– впервые разработан эффективный подход к синтезу различных макроциклических производных на основе 5-стирилизоксазолов, которые возможно использовать в качестве молекулярных сенсоров. Особое значение имеет исследование, в результате которого было изучено связывание полученных соединений с бычьим сывороточным альбумином с образованием флуоресцентных комплексов, а также изучены процессы агрегации и деагрегации комплексов в клеточных средах, что является определяющим фактором в разработке молекулярных сенсоров;

– найдена новая реакция (4-нитроизоксазол-5-ил)енаминов с трет-

бутилнитритом с образованием не известных ранее 4-нитро-5-цианоизоксазолов, на основе которой разработан общий метод их синтеза;

– впервые 4-нитро-5-цианоизоксазолы изучены в реакции ароматического нуклеофильного замещения под действием *N*-, *O*-, *S*-нуклеофилов и обнаружена дихотомия реакционной способности в реакциях с нуклеофилами, что приводит к образованию продуктов замещения нитрогруппы с *S*-нуклеофилами и цианогруппы с *N*-нуклеофилами;

– проведен дизайн новых структур для скрининга антипролиферативной активности 4-ациламино-5-метилизоксазолов, предложена замена метильной группы в положении 5 изоксазольного цикла на циано-группу и карбоксильной группы на сульфонильный фрагмент в ряду лигандов колхицинового сайта связывания тубулина и выявлено, что такая модификация существенно снижает цитотоксичность соединений.

– разработаны новые ингибиторы транспортного белка GLUT5 на основе 4-нитроизоксазолов, осуществлен синтез и проведено исследование их активности.

Диссертация изложена в традиционном стиле на 199 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (литературного обзора, результатов работы с обсуждениями, экспериментальной части), заключения, списка сокращений, списка литературы, насчитывающего 207 ссылок на работы отечественных и зарубежных авторов, и приложения.

Во введении обоснованы актуальность исследования, цели и задачи работы, приведена научная новизна работы, её практическая значимость, а также личный вклад автора и положения, выносимые на защиту. Первая глава (литературный обзор) представлена на 42 страницах и содержит информацию по известным к настоящему времени подходам к синтезу 3-,4-,5-цианоизоксазолов, а также подробно отражена информация по их структурам и уникальным свойствам. В литературном обзоре Астахова Н.Е. показала, что методы синтеза 3,5-цианоизоксазолов существенно ограничены, поэтому с учетом высокого интереса медицинской химии к 5-цианоизоксазолам и их производным,

разработка методов их синтеза является перспективной. Вторая глава (обсуждение результатов) представлена на 69 страницах и состоит из нескольких разделов, посвящённых функционализации изооксазольного цикла нитроизооксазолов и получению производных с различной биологической активностью. Впечатляет большой объём работы по синтезу свыше ста новых соединений, подтверждению их строения и исследованию их свойств. Третья глава (экспериментальная часть) представлена на 50 страницах и содержит сведения по синтезу новых соединений, и данные, полученные с помощью различных физико-химических методов исследования.

Следует отметить, что автор широко использует физико-химические методы анализа, в особенности ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMQC, NОSY, масс-спектры высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ и элементный анализ, что в сочетании с их грамотной трактовкой обеспечивает полную достоверность полученных результатов. Научные положения и выводы диссертационной работы достоверны и обоснованы. Таким образом, анализ диссертационного материала подтверждает **достоверность результатов диссертации и основных выводов**. Автореферат соответствует содержанию диссертации, опубликованным работам и заявленной специальности.

Следует отметить, что Астаховой Надеждой Евгеньевной проделана интересная и сложная экспериментальная работа по синтезу новых нитроизооксазолов, а также проведена основательная теоретическая работа по литературному обобщению материала. Задачи, поставленные в диссертации, успешно решены.

Таким образом, **положения и выводы, приведенные в работе, четко сформулированы и полностью обоснованы**. Работа написана хорошим научным языком, практически лишена методических и стилистических недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые *замечания и предложения*, и заданы *вопросы*, которые **не снижают общее положительное впечатление от исследования** и не носят принципиального характера, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

– В самом начале работы приведено довольно интересное сложное превращение, в результате которого происходит образование краунсодержащих 5-стирилизоксазолов через конденсацию 5-метил-4-нитроизоксазола и макроциклических ароматических альдегидов с *трет*-бутилнитритом. На первой стадии этого сложного превращения происходит сопряженное электрофильное присоединение элементов азотистого ангидрида – нитрозил-катиона и нитрит-аниона, по двойной связи субстрата. Далее следует изомеризация промежуточного нитрозо-соединения в оксим, циклизация и дегидратация с образованием конечного продукта. Однако, даже такой наиболее вероятный механизм данного превращения не объясняет, почему нитрозильный электрофил атакует С=C-связь субстрата с образованием наименее стабильного карбокатиона. Почему процесс протекает именно таким образом?

– В работе представлена интересная конденсация 4-нитро-5-метилизоксазолов с диметилацеталем диметилформаида. Почему эта реакция протекает только по метильной группе, находящейся в пятом положении гетероцикла, и совершенно не затрагивает метильную группу в третьем положении гетероцикла?

– В диссертации показано, что реакции нитроцианосоединений со вторичными аминами и тиолят-ионами протекают по двум различным направлениям. Продемонстрировано, что вторичные амины замещают цианогруппу (очевидно, что легкое замещение циано-группы обусловлено мезомерным эффектом соседней NO₂-группы и циклического атома азота). В свою очередь, тиоляты замещают NO₂-группу, при этом несмотря на то что, диссертант приводит квантово-химические расчеты, остается непонятно, почему при единственном направлении этой реакции, выходы целевых сульфидов оказываются низкими (менее 50%), что вероятно, может быть связано с более сложным механизмом реакции и дополнительным расходом одного из двух реагентов на те превращения, которые не рассмотрены в диссертации. Диссертант указывает что, продукты этого превращения лабильны и разлагаются при хроматографическом разделении на силикагеле и даже в растворе, однако в

экспериментальной части указаны температуры плавления этих продуктов, которые находятся в диапазоне от 69 °С до 101°С. Желательно привести возможные механизмы этого превращения.

– Поскольку в диссертации представлен широкий круг производных для использования их в биологической среде, то в качестве рекомендации хотелось бы предложить диссертанту сделать несколько комментариев по поводу водорастворимости полученных соединений, например, стерилизоксазолов, либо о том, как в дальнейшем планируется решать эту задачу.

Ошибки:

– на стр. 164 в Экспериментальной части вместо соединения **26a**, написано соединение **7a**;

– слово «краунсодержащие» пишется слитно; на стр. 5 автореферата в первом абзаце ошибка в словосочетании «неизвестных ранее», правильное написание – «не известных ранее»;

– на стр. 71 диссертации отсутствует запятая после слова «соединений **5c**»; на стр. 90 диссертации после слова «флуоресценцию» пропущен предлог «в»; на стр. 101 диссертации в третьем абзаце вместо слова «приводило» необходимо написать «приводила»; на стр. 102 во втором абзаце в слове «4-нитро-5-цианоизоксазолов» написано две буквы «цц», необходимо написать «4-нитро-5-цианоизоксазолов»; на стр. 103 диссертации (Рисунок 3.51) выходы для соединения **17a** указаны 56% и 87%, а в тексте говорится про выходы к этому соединению 56% и 86%;

– на стр. 19 автореферата в третьем выводе неудачное выражение «Предложена механистическая схема реакции».

Указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на высокую оценку диссертационной работы. Диссертация Астаховой Надежды Евгеньевны **является законченной научно-квалификационной работой, актуальной по проблематике, выполненной на высоком экспериментальном и научно-методическом уровне с использованием современных методов физико-химического анализа, а ее результаты вносят**

вклад в теоретические и экспериментальные основы как органической, так и медицинской химии. Особо хочется отметить, что по объему экспериментальных результатов, их квантово-химической трактовке и решению задач идентификации полученных соединений, данная работа значительно превышает уровень и объем стандартных кандидатских диссертаций. Новые результаты, полученные диссертантом, представляют интерес для теории и практики синтеза новых стерилизоксазолов и енаминов, которые могут служить перспективными производными, являющимися ключевыми соединениями в биологических системах и входящими в состав разнообразных терапевтических средств. Результаты работы хорошо иллюстрированы, приведены корректные формулы всех синтезированных соединений и схемы химических превращений, подробно отражены биологические исследования. Выводы автора полностью обоснованы, убедительно подтверждены экспериментальными данными и не вызывают сомнений.

Автореферат полностью отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 6 статьях, в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных, а также представлены в виде 5 устных докладов на российских и международных научных конференциях.

Заключение

Диссертация «Нитроизоксазолы в реакциях функционализации изоксазольного цикла и синтезе соединений с различной биологической активностью» Астаховой Надежды Евгеньевны отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора

наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Астахова Надежда Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник лаборатории алюминий- и борорганических соединений Отдела металлоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Друзина Анна Александровна

«18» марта 2026 г.

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (499) 135-92-02, рабочий e-mail: @mail.ru.

Специальности, по которым официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.10 – Биоорганическая химия

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

Адрес места работы: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук. Тел. +7 (499) 135-92-02, e-mail @mail.ru

Подпись к.х.н. Друзиной А.А. заверяю:

Ученый секретарь

Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН,
кандидат химических наук

Гулакова Е.Н.

