

## **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

Азотсодержащие гетероциклы относятся к одним из наиболее ценных структурных блоков в органической химии, поскольку на их основе могут быть получены ценные фармакологически активные вещества и лекарственные препараты, агрохимикаты и средства защиты растений, флуоресцентные материалы и красители. Практическую значимость азотсодержащих гетероциклов в различных наукоемких сферах деятельности сложно переоценить. Поэтому огромное многообразие практических сфер применения гетероциклических соединений требует постоянного поиска новых методов их синтеза с высоким уровнем селективности. Разработка надежных синтетических подходов к сборке требуемых азотсодержащих гетероциклических блоков является постоянно актуальной задачей современной органической химии и смежных с ней дисциплин.

Изоксазольный гетероцикл относится к одному из важнейших подклассов гетероциклических структур, обладающих широким спектром фармакологической активности. Кроме того, изоксазолы могут служить предшественниками в синтезе других азот- и азот-кислородных гетероциклических систем. Важным аспектом практической значимости разработки методов функционализации изоксазолов также является их возможная применимость в органическом материаловедении, в том числе в качестве флуоресцентных и/или энергоемких материалов. Поэтому реализация новых подходов к направленной функционализации изоксазольного ядра для

получения практически ценных веществ на их основе является **крайне актуальным направлением исследований.**

Диссертационная работа Астаховой Н.Е. построена традиционным образом, состоит из введения, трех глав, включающих аналитический обзор литературы, обсуждение результатов, включающее исследуемые подходы к функционализации изоксазольного ядра и синтезу фармакологически активных и флуоресцентных производных изоксазола, экспериментальную часть, заключения, а также списка цитируемой литературы, списка сокращений и условных обозначений и приложения.

**Литературный обзор** содержит объем сведений, необходимых и достаточных для понимания целей и задач исследования. Обзор разделен на два подраздела, включающих рассмотрение способов получения цианоизоксазолов на основе реакций формирования изоксазольного цикла и путем трансформаций других групп в гетероцикле. Отдельно стоит отметить важность включения подраздела 2.2.4 по применению цианоизоксазолов в органической и медицинской химии, поскольку собранная в этом подразделе информация логичным образом замыкает литературный анализ данных, а также содержит некоторые практически значимые аспекты применения изоксазолов в качестве фармацевтических ингредиентов.

**В обсуждении результатов** подробно представлены все этапы работы, включая синтетические исследования по разработке методов синтеза и функционализации производных изоксазола. В своей работе Астахова Н.Е. успешно реализовала дизайн и синтез 4-нитро-5-стирилизоксазолов, содержащих макроциклический фрагмент. Данный аспект исследований Астаховой Н.Е. имеет ярко выраженную практическую значимость, поскольку в работе впервые убедительно доказано, что введение макроцикла в стирильный фрагмент 4-нитро-5-стирилизоксазолов приводит к получению соединений, проявляющих сенсорные свойства на катионы металлов  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ . Кроме того, в работе Астаховой Н.Е. показана применимость полученных макроциклических производных, содержащих изоксазольный цикл, в

биоимиджинге на примере аккумуляции стирлизоксазолов популяцией клеток НСТ116. Другим направлением исследований Астаховой Н.Е. в рамках диссертационной работы стала разработка метода получения 4-нитро-5-цианоизоксазолов на основе тандема реакций конденсации доступных 5-метил-4-нитроизоксазолов с диметилацеталем диметилформамида с последующей обработкой образующихся енаминов *трет*-бутилнитритом в присутствии кислот Льюиса. В результате Астахова Н.Е. не только реализовала удобный подход к получению ранее недоступных функциональных производных изоксазола, содержащих вицинальные циано- и нитрогруппы, но и обнаружила дихотомию их реакционной способности в реакциях с различными гетероатомными нуклеофилами. Наконец, третьим аспектом работы Астаховой Н.Е. стало применение полученных функциональных производных изоксазола в направленном синтезе фармакологически активных веществ, что привело к получению серий новых цитотоксических агентов и потенциальных ингибиторов транспортного белка GLUT5.

**Экспериментальная часть** диссертации содержит методики синтеза всех полученных соединений, включая спектральные и аналитические данные. **Достоверность** полученных в работе результатов определяется набором независимых физико-химических методов исследования (спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ), которые были использованы диссертантом при выполнении работы.

**Научная и практическая значимость** диссертационной работы не вызывают сомнений. Она обоснована реализацией оригинальных малостадийных методов получения функциональных производных изоксазола с обширным потенциалом практического применения. В работе Астаховой Н.Е. успешно реализован дизайн и синтез флуоресцентных сенсоров на основе 4-нитро-5-стирлизоксазолов, содержащих макроциклический фрагмент, разработан метод синтеза 4-нитро-5-цианоизоксазолов на основе нитрозирования енаминов изоксазольного ряда, а также выявлены

фармакологически активные производные изоксазола, являющиеся аналогами лигандов колхицинового сайта связывания тубулина.

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus. Результаты работы были также апробированы на 5 различных российских и международных научных конференциях. Представленные публикации в научных журналах и тезисы докладов на конференциях позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.

**По работе имеется ряд замечаний и предложений, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования:**

1. Обзор литературы посвящен рассмотрению методов синтеза цианоизоксазолов, в то время как магистральным направлением работы является синтез нитроизоксазолов (в том числе, содержащих нитрильную группу). Чем обусловлен такой выбор темы обзора литературы?

2. На стр. 64-65 диссертации обсуждается фотоустойчивость стирилизоксазолов и образование смеси E/Z изомеров, регистрация которого проводилась методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Изучалась ли способность данных структур к фотопереключению? Определялись ли фотостационарные состояния? Проводились ли циклы облучения-нагрева для определения «усталости» системы?

3. Изучалась ли реакционная способность 4-нитро-5-цианоизоксазолов в реакции нуклеофильного замещения с C-нуклеофилами?

4. В работе отмечается, что нуклеофильное замещение нитрогруппы в 4-нитро-5-цианоизоксазолах под действием S-нуклеофилов протекает с невысокими выходами, что «связано с деструкцией соединений **26a-c** на силикагеле в ходе хроматографической очистки, а также их лабильностью в

растворе при комнатной температуре». Чем обусловлена их лабильность в растворе? Возможно ли, что в условиях реакции в присутствии сильного основания ДБУ в качестве побочного продукта образуются соответствующие дисульфиды? Такие прецеденты описаны при исследовании нуклеофильного замещения в некоторых производных нитрофуроксанов под действием *S*-нуклеофилов.

5. На стр. 107 диссертации отмечается, что «в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  продуктов **26a-c** отсутствуют сигналы атомов углерода нитрильной группы в области  $\delta$  107-108 м.д.» На взгляд оппонента, в таком случае полезно было бы провести регистрацию ИК-спектров синтезированных соединений. К сожалению, в работе ИК-спектроскопия не применялась.

6. Стр. 152 диссертации: названия соединений 17b,c представлены на английском языке.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация Астаховой Надежды Евгеньевны является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой использования 4-нитро-5-метилизоксазолов в синтезе флуорофоров с ценными фотофизическими свойствами и в разработке новых методов функционализации изоксазольного цикла, в том числе для получения фармакологически активных структур, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской химии и органической химии.

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:

доктор химических наук, профессор РАН

заведующий лабораторией азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Ферштат Леонид Леонидович

18.03.2026

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (499) 135-53-26; рабочий e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия.

Адрес места работы: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, дом 47;

ИОХ РАН, лаборатория азотсодержащих соединений. Тел. +7 (499) 135-53-26; рабочий e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Подпись сотрудника ИОХ РАН д.х.н. Ферштата Л.Л. заверяю

Заместитель директора ИОХ РАН,

чл.-корр. РАН

А.Д. Дильман