

## **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

**Актуальность.** Диссертация Астаховой Надежды Евгеньевны посвящена разработке новых синтетических путей функционализации изоксазолов и исследованию фотофизических, химических и биологических свойств полученных соединений. Актуальность синтеза новых изоксазолов в современной медицинской и органической химии обусловлена их уникальным статусом «привилегированных структур». Это обусловлено рядом следующих основных факторов. Изоксазольное кольцо — это идеальный химический «миметик». Оно может заменять амидную и эфирную связь, карбоксильную группу или некоторые ароматические циклы (бензол, пиридин). Это позволяет «подправлять» известные лекарства, делая их более устойчивыми к ферментам и улучшая их растворимость без потери биологической активности. Создание новых производных изоксазола позволяет обходить механизмы защиты опухолей (например, мутации киназ), к которым старые препараты уже нечувствительны. В отличие от многих других азотсодержащих циклов, изоксазолы обычно более стабильны в печени и медленнее выводятся из организма, что позволяет уменьшить дозировку препаратов. Использование изоксазолов в настоящее время также направлено на создание «умных» препаратов для персонализированной медицины, где изоксазолы выступают в роли линкеров или активных ядер в сложных конъюгатах «антитело-лекарство». В связи с этим огромное значение имеет разработка новых эффективных методов синтеза полифункциональных изоксазолов, это позволяет быстро создавать огромные

библиотеки соединений для скрининга и ускоряет путь от компьютерной модели до реальных испытаний.

Все это говорит о безусловной **актуальности** выполненного в диссертационной исследовании Астаховой Н.Е. исследования по разработке новых оригинальных синтетических подходов к 5-стирилизоксазолам и (изоксазол-5-ил)енаминами и изучению их свойств.

**Научная новизна.** Переходя к оценке **новизны** полученных результатов, необходимо особо отметить достаточно четкий системный подход, который был осуществлен автором для достижения поставленной цели. В работе можно выделить три основные направления исследований: (1) дизайн, синтез и изучение свойств конъюгатов 5-стирил-4-нитроизоксазолов с краун-эфирами; (2) разработка неизвестного ранее метода синтеза 4-нитро-5-цианоизоксазолов и изучение их превращений в реакциях нуклеофильного замещения; (3) использование предложенных в работе методов функционализации изоксазолов для синтеза биологически активных соединений.

Большая и качественная работа была проведена Астаховой Н.Е. по синтезу и изучению свойств флуоресцентных сенсоров на основе 5-стирил-4-нитроизоксазолов. Были разработаны способы синтеза двух типов неизвестных ранее макроциклических рецепторов, содержащих краун-эфирный фрагмент в стирильном фрагменте молекулы (тип I) или в положении 3 гетероцикла (тип II). Изучение их фотофизических свойств показало и это было вполне ожидаемо, что только в конъюгатах I типа наблюдается сильное влияние макроциклического заместителя на фотофизические свойства из-за существенного вклада их электронной плотности в  $\pi$ -сопряженную систему. Убедительно показано, что конъюгаты I типа проявляют сенсорные свойства на катионы Zn(II), Mg(II), Pb(II) в среде ацетонитрила. Интересные результаты были получены при изучении взаимодействия краун-содержащих 5-стирил-4-нитроизоксазолов с

биологическими объектами. Добавление к водным растворам конъюгатов I бычьего сывороточного альбумина (БСА) происходит образование стабильного комплекса стирлизоксазола и макромолекулы. Было также показано, что в водной среде 5-стирлизоксазолы не проявляют сенсорных свойств к ионам металлов. Таким образом, образование устойчивых комплексов стирлизоксазолов с сывороточными альбуминами делает возможным использование изучаемых флуоресцентных красителей в биологических жидкостях, например, в крови. Не оставлено было также внимание автора к цитотоксичности краун-содержащих стирлизоксазолов. Для наименее токсичных в отношении исследованных опухолевых клеточных линий конъюгатов I и II типов был проведен анализ внутриклеточной визуализации и показано, что исследованные соединения распределяются в цитоплазме без проникновения в ядра клеток. Особо следует отметить тот факт, что стирлизоксазолы детектируются в клетках благодаря флуоресценции комплексов белок-стирлизоксазол.

Ключевое значение для этой работы, по моему мнению, имеют результаты изучения новых подходов к функционализации изоксазольного цикла, основанное на получении из 4-нитро-5-метилизоксазолов соответствующих енаминов и использование их в дальнейших превращениях. Было обнаружено, реакция (4-нитроизоксазол-5ил)енаминов с *трет*-бутилнитритом в присутствии кислот Льюиса приводит к образованию неизвестных ранее 5-циано-4-нитроизоксазолов. Изучение поведения этих соединений в реакциях нуклеофильного замещения показало, что они проявляют дихотомию по отношению к *N*- и *S*-нуклеофилам. В результате были получены новые, неизвестные ранее амино- и серосодержащие изоксазолы и изучены некоторые их свойства.

В заключительной части работы разработанные методы синтеза и функционализации 5-метил- и 5-циано-4-нитроизоксазолов были использованы для получения соединений с противоопухолевой активностью.

Был проведен дизайн и получены 2 серии синтез потенциальных ингибиторов тубулина. Оказалось, что проведенные модификации привели только к значительному понижению цитотоксичности и эта стратегия, по-видимому, не является перспективной для дальнейшего поиска активных аналогов комбретастина А4.

Одним из новейших и перспективных направлений в медицинской химии онкологических заболеваний является поиск ингибиторов транспортного белка GLUT5, обладающего высокой специфичностью к фруктозе. Автором была предпринята попытка поиска потенциальных ингибиторов GLUT5, с использованием в качестве соединения-хита диариламига MSNBA. Была выбрана стратегия их синтеза с использованием изоксазольный цикла для создания цикловинилогов MSNBA. И хотя полученные результаты неоднозначны, можно говорить о том, что автору удалось предложить новые потенциальные ингибиторы транспортеров семейства GLUT, представляющие интерес для дальнейших исследований.

Говоря о **новизне** и **достоверности полученных в работе экспериментальных данных**, следует подчеркнуть, что и индивидуальность, и строение полученных соединений (в работе синтезировано более 100 новых соединений) однозначно доказаны на основании масс-спектров высокого разрешения, ЯМР-спектров, данных РСА, спектров поглощения, флуоресцентных спектров, данных элементного анализа. Подчеркну – обсуждение спектральных данных дано на высоком уровне, сопровождается необходимыми для облегчения восприятия иллюстрациями, а сделанные на основании этого обсуждения выводы о структуре исследованных соединений не вызывают сомнений.

**Замечания и пожелания.** Краткий перечень основных полученных результатов, безусловно, говорит об успешном решении основных задач, поставленных в диссертационной работе Астаховой Н.Е.. Сделана большая, хорошая и нужная работа с большим теоретическим и практическим

потенциалом и у меня имеется лишь несколько **замечаний и пожеланий**, которые, впрочем, не снижают её высокой научной значимости и не влияют на достоверность результатов. В работе была открыта новая реакция в химии изоксазолов, но в автореферате не приведен предполагаемый механизм образования 5-циано-4-нитроизоксазолов. Из схемы предполагаемого механизма реакции (рис. 3.52, стр.104 обсуждения результатов) не ясно, что выступает нуклеофилом в данной схеме? Реакция образования 5-циано производных с наибольшим выходом протекает при использовании ТФА за 12 часов. Что получается если проводить реакции за более короткое время?

В работе была получена большая серия конъюгатов 5-стирил-4-нитроизоксазолов с краун-эфирами, но ничего не говорится почему была выбрана данная серия краун-эфиров. Ионфорные свойства этих макроциклов очень хорошо изучены и было бы интересно сделать выбор этих макроциклов более направленно. Не обсуждается предполагаемый механизм связывания с БСА.

Конечно, эти замечания носят дискуссионный характер и только говорят о том, что здесь, как и в каждой хорошей работе, заложены направления для дальнейших исследований. Следует подчеркнуть, что диссертационное исследование хорошо очень оформлено и лишь незначительное количество неточностей и опечаток.

**Структура и востребованность диссертации.** Диссертация построена по классической схеме; разделы «Обзор литературы», «Обсуждение результатов» и «Экспериментальная часть» соразмерны по объему, иллюстративный материал (рисунки и таблицы) информативен и облегчает восприятие. Полученные результаты представляют интерес для специалистов в области медицинской и органической химии. Содержание диссертации, на мой взгляд, будет востребовано в профильных научных организациях и на кафедрах медицинской и органической химии, в частности в ИОХ им. Н.Д.

Зелинского РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова и на химических факультетах ведущих университетов.

**Соответствие требованиям МГУ им. М.В. Ломоносова.** По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, методическому уровню и практической значимости диссертационная работа Астаховой Н.Е. соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.16. Медицинская химия, а именно направлениям: 2 – Использование фундаментальных методов математической химии, 3 – Оптимизация структуры соединения-лидера, 6 – Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений и 1.4.3. «Органическая химия», а именно направлениям: 1 – Выделение и очистка новых соединений, 3 – развитие рациональных путей синтеза сложных молекул и 7 – выявление закономерностей типа «структура – свойство»

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,

главный научный сотрудник кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Ковалев Владимир Васильевич

*Подпись*

18.03.2026

Контактные данные:

Тел.: +7(495)939-13-02; @mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 – Органическая химия.

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», химический факультет. Тел. +7(495)939-13-02; @mail.ru

Личную подпись *Ковалев В.В.*

ЗАВЕРЯЮ: *подпись, печать*

Зам.Нач. отдела делопроизводства  
химического факультета МГУ

Капустина Т.А.