

## Отзыв

официального оппонента заведующего лабораторией фосфорорганических соединений Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), профессора, доктора химических наук Бреля Валерия Кузьмича, на диссертационную работу Василенко Дмитрия Алексеевича «НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ИЗОКСАЗОЛОВ», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

**Актуальность работы.** Значительный интерес к различным производным изоксазола связан с широким применением данных гетероциклических систем при конструировании лекарственных препаратов с различным спектром биологической активности. Изоксазольное кольцо входит в состав различных природных соединений обладающих высокой биологической активностью, таких как, мусцимол, иботеновая кислота,  $\alpha$ -аминометилизоксазолпропионовая кислота и др. Среди лекарств, широко используемых в клинической практике, можно выделить препараты: сульфизоксазол, оксациллин, клоксациллин, имеющие изоксазольный гетероцикл. Разработка новых методов конструирования изоксазолов с различными функциональными группами, которые могут участвовать в различных химических превращениях и позволяющие осуществлять синтез молекул с необходимыми свойствами, особенно важно для медицинской химии, химии гетероциклических соединений и фармацевтике. Исследования в данном направлении активно ведутся в последнее десятилетие.

Литературный обзор диссертации посвящен методам синтеза 3-, 4-, и 5-нитро и аминзамещенных изоксазолов, и разбит на отдельные главы. В литературном обзоре приведена отдельная глава посвящённая биоактивности некоторых известных нитро- и аминоизоксазолов и их производных. Автор приводит не только исчерпывающую информацию об известных методах получения изоксазолов с нитро и амино группами в цикле, но и даёт собственный анализ цитируемых работ, рассуждает о значимости и синтетической ценности описанных методов. Обзор содержит 326 ссылок на первоисточники, из которых около половины были опубликованы за последние 10 лет, что подтверждает актуальность выбранной тематики.

**Научная новизна.** Основная новизна выполненного научного исследования, связана с развитием удобных синтетических приёмов получения изоксазолов и их производных. С целью получения новых полифункциональных изоксазолов, автором впервые, с использованием комплекса тетранитрометан/триэтиламин, в реакции гетероциклизации были вовлечены электрофильные диены содержащие в молекуле два реакционных центра (две двойные связи), а также непредельные кетоны. На основе синтетически доступных электрофильных халкенов разработан новый универсальный метод синтеза 5-аминоизоксазолов. Создана новая стратегия для целевого синтеза производных изоксазола с определенными структурными фрагментами. Была найдена новая реакция восстановления 5-нитроизоксазолов, приводящая к неизвестному ранее типу производных изоксазола – 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолам. Автором выявлены основные закономерности реакции, и на ее основе разработан препаративный метод синтеза новых производных изоксазола. Важной составляющей диссертационной работы является направленный синтез функционализированных изоксазолов с противовирусной, противораковой и нейропротекторной активностью.

**Теоретическая значимость.** Разработанные методы синтеза 3-, 4-, и 5-нитро и аминоизоксазолов, в рамках диссертационной работы, существенно расширят синтетические возможности замещённых изоксазолов и обогатят фундаментальные знания в области химии гетероциклических соединений.

**Обсуждение собственных результатов.** Основное содержание работы чётко структурировано и представлено в пяти отдельных разделах.

Раздел 3.1. Изучение электрофильных алкенов димерного строения в реакциях гетероциклизации под действием системы тринитрометан/триэтиламин. Показано, что ранее предложенная методология получения изоксазолов взаимодействием электрофильных алкенов с тетранитрометан/триэтиламин, может быть с успехом использована и на других объектах, в частности на непредельных соединениях с двумя двойными связями. Данный приём позволяет синтезировать молекулярные системы в которых два изоксазольных цикла конъюгированы с помощью линкеров различной длины и природы. Было установлено, что удлинение линейного, алифатического линкера ведёт к повышению выхода конъюгированных изоксазолов, а при использовании ароматических линкеров основными продуктами являются тринитрометильные аддукты.

Раздел 3.2. Изучение  $\beta$ -арилзамещенных  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов в реакциях гетероциклизации под действием тринитрометан/триэтиламин. Кроме алкенов, авторы подробно исследовали реакцию с непредельными кетонами. В частности, было установлено, что реакция протекает строго хемоселективно с образованием 4-нитроизоксазолов причем в образовании изоксазольного гетероцикла принимает участие карбонильная группа непредельного кетона. Предложенный механизм реакции представленный на схеме 5 выглядит достаточно убедительно. Обнаруженная реакция новая и имеет значительный синтетический потенциал.

Раздел 3.3. Изучение 5-нитроизоксазолов в реакциях восстановления. Синтез 5-амино- и 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов. В данном разделе автором представлены результаты, связанные с восстановлением нитро группы в синтезированных на предыдущих этапах изоксазолах. Показано, что 5-нитроизоксазолы хемоселективно восстанавливаются в соответствующие 5-аминоизоксазолы только при использовании систем  $Zn/AcOH/i-PrOH$  или  $SnCl_2/EtOH$ . При использовании в качестве восстановителя системы  $SnCl_2/HCl$  в смеси растворителей тетрагидрофуран/вода (1:1) образуются необычные продукты реакции – 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолы. Автор подробно исследовал данную реакцию и установил факторы влияющие на их образование.

Раздел 3.4. Целевой синтез 5-амино- и 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов для изучения биоактивности. Автором был осуществлён синтез трёх серий 5-аминоизоксазолов с потенциальной противовирусной (содержащих каркасные адамантановые и бициклононанные фрагменты в молекуле), антимиотической (содержащих алкоксиарильные заместители) и нейропротекторной (содержащих алкилфенильный заместитель в сложноэфирной группе или в положении 4 гетероцикла) типами активностей, а также ряд 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов с предполагаемой антиоксидантной активностью. Выбор конкретных структур был осуществлён с использованием современных приёмов компьютерного моделирования. Синтез включал получение электрофильных алкенов определенного строения и их взаимодействие с тринитрометаном активированным триэтиламином. Полученные 5-нитроизоксазолы, вводили в реакцию восстановления нитрогруппы с целью получения соответствующих целевых 5-аминоизоксазолов и 5-гидроксиламиноизоксазолов. В результате выполнения перечисленного комплекса синтетических исследований, автором были синтезированные серии биологически активных соединений.

Раздел 3.5. Изучение биоактивности производных изоксазола. В данном разделе представлены результаты биологического скрининга синтезированных соединений. Анализ результатов скрининга показал, что среди выбранных для синтеза соединений были обнаружены соединения с высокой противовирусной активностью, умеренной цитотоксичностью, проявляют высокую антиоксидантную активность.

**Экспериментальная часть** работы описывает синтез исходных соединений и целевых

5-нитро- 5-амино и 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов. Методики написаны подробно и корректно, для известных соединений приведены ссылки на литературные источники, спектры ПМР, температуры плавления. Для новых соединений приведены также спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ , данные масс-спектров, элементного анализа или масс-спектров высокого разрешения. Строение отдельных соединений дополнительно подтверждено с помощью метода РСА. Таким образом, все соединения охарактеризованы полностью и тщательно, их строение и чистота не подлежат сомнению.

Выводы полностью отражают основные результаты диссертационной работы. **Практическая значимость работы состоит** в разработке удобных, препаративных методов синтеза производных 5-нитроизоксазола димерного строения и арилзамещенных 4-нитроизоксазолов на основе реакции гетероциклизации электрофильных алкенов под действием комплекса тринитрометан/третиламин. Получен большой ряд новых 5-нитро-, 4-нитро- 5-амино- и 5-гидроксиламиноизоксазолов, содержащих карбонильные, ароматические, гетероциклические фрагменты и функциональные группы. Для трех серий 5-аминоизоксазолов была экспериментально изучена и выявлена их противовирусная, антимитотическая и нейропротекторная активности, для ряда 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов была обнаружена антиоксидантная активность и ингибирующая активность по отношению к липоксигеназе.

Материал защищаемой работы полностью отражен в автореферате и опубликованных печатных работах. Оформление работы соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

В целом диссертационная работа выполнена на высоком уровне и представляет законченное научное исследование.

Замечания.

- 1) стр.14, схема 2. Необходимо указать условия нитрования (левая сторона схемы)
- 2) стр 20, схема 13 и стр. 23 схема 21. Соединения которые не выделены, следует указывать в скобках.
- 3) стр. 52, схема 2. Соединение 20, не понятно, какое соединение автор имеет ввиду. В экспериментальной части не указан синтез соединения 20.
- 4) Список литературы, не указан год публикации для ссылок 45 и 274.
- 5) В тексте иногда встречаются неудачные выражения, например: “безводности среды” стр. 16, “абсолютного ТГФ” стр.63.
- 6) На стр. 63 автор указал, что в ТГФ барботировали кислород или воздух, а в экспериментальной части указано, что барботировали только воздух. Не понятно, использовал автор газообразный кислород, или нет.
- 7) В таблицах, где приводится биологическая активность синтезированных соединений, не указан стандарт, не понятно с чем сравнивать полученные данные.

Указанные недочеты не снижают общего положительного впечатления, производимого данной работой, и не умаляют ценности полученных результатов.

С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г.Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск).

Диссертационная работа Василенко Дмитрия Алексеевича является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, и выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных методов физико-химического анализа. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений. Автореферат полноценно отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 22 печатных работах, в том числе 4 статьях в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ, а также 18

тезисов докладов на международных и российских научных конференциях. По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям и отвечает критериям, установленным в п. 2 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утвержденного Ректором Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова 27 октября 2016 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Василенко Дмитрий Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:  
профессор, доктор химических наук  
по специальности

Брель Валерий Кузьмич

02.00.03 – органическая химия

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН),

Должность:

Заведующий лабораторией фосфорорганических соединений ИНЭОС РАН

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова 28

Телефон: +7(499)1356373

Адрес электронной почты: [v\\_brel@mail.ru](mailto:v_brel@mail.ru)

Подпись заверяю,



ПОДПИСЬ  
УДОСТОВЕРЯЮ  
ОТДЕЛ КАДРОВ ИНЭОС РАН