

ОТЗЫВ

официального оппонента, ведущего научного сотрудника Лаборатории химии аналогов карбенов и родственных соединений, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, д. х. н., профессора Элинсона М. Н. на диссертацию Василенко Дмитрия Алексеевича «Новые методы синтеза и изучения биологической активности функционализированных изоксазолов», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Большинство новых синтезированных органических соединений содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо. В связи с этим химия гетероциклических соединений является важным разделом органической химии, в том числе, и в поиске новых физиологически активных веществ. Одним из весьма интересных гетероциклических соединений является изоксазол, содержащий непосредственно связанные атомы кислорода и азота.

Вследствие низкой токсичности производные изоксазола в настоящее время являются популярным структурным фрагментом для поиска новых биологически активных соединений, в том числе антимикробных, противовирусных, противоопухолевых, противовоспалительных, иммуномодулирующих, а также проявляющих противосудорожные или антидиабетические свойства.

Замещенными изоксазолами являются многие биологически активные природные соединения, такие как мусцимол, иботеновая кислота, альфа-аминометилизоксазолпропионовая кислота.

Изоксазол – составная часть сульфамидных лекарственных препаратов, полусинтетических пенициллинов (кловасциллин и дикловасциллин), противоревматозных препаратов (лефлуномид), модуляторов центральной нервной системы (изокарбоксазид) и антитромботических лекарственных средств. Особо следует отметить, что изоксазол занимает 33-е место среди 350 циклических соединений, используемых в настоящее время в лекарственных препаратах.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность темы данного диссертационного исследования.

Диссертационная работа Василенко Д. А. изложена на 175 страницах печатного текста и состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, и списка цитированной литературы, включающего 326 наименований.

Во введении соискателем показана актуальность рассматриваемой темы, сформулирована главная цель работы.

В первой главе диссертантом представлен литературный обзор, в котором рассмотрены общие подходы к синтезу нитро- и аминокзамещенных изоксазолов, а также биологическая активность нитро- и аминокзоксазолов и их производных.

Обзор, написан хорошо и в нем систематизированы и представлены исчерпывающие данные по синтезу нитро- и аминокзамещенных изоксазолов. Однако, раздел «Биоактивность нитро- и аминокзоксазолов и их производных» не содержит разбивки на подразделы по типам активности, а биологическая активность нитроизоксазолов представлена только тремя соединениями, причем все они 4-нитрозамещенные изоксазолы и этот факт не комментируется. В обзоре не выявлена связь биологической активности аминокзоксазолов со структурой заместителей и положением аминокгруппы.

Поставленные во введении и литературном обзоре задачи исследования последовательно раскрываются в обсуждении результатов и надежно подтверждается данными приведенными в экспериментальной части диссертации.

Диссертация Василенко Д. А. является комплексным исследованием посвященным как синтезу новых нитроизоксазолов, их восстановлению в аминокзоксазолы и превращению 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолы, ацилированию 5-аминокзоксалов, а также изучению биологической активности полученных в синтетической части исследования изоксазолов.

В научном отношении диссертационное исследование Василенко Д. А. отличается высокой степенью новизны и оригинальности, а также характеризуется особой тщательностью в проведении синтетической экспериментальной работы. Исследованы не только основные синтетические процессы, а также целый ряд побочных реакций, одна из которых была доведена

до уровня метода синтеза 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов. Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационной работы Василенко Д. А. не вызывают сомнений.

К основным достижениям диссертации Василенко Д. А. следует отнести следующее:

- предложена универсальная синтетическая стратегия для целенаправленного получения производных изоксазола различного строения, состоящая из последовательности трех стадий: (1) синтез ненасыщенных сложных эфиров; (2) гетероциклизация алкенов под действием активированного триэтиламинотетранитрометана, приводящая к соответствующим 5-нитроизоксазолам; (3) восстановление нитрогруппы;

- впервые синтезированы из ненасыщенных сложных эфиров димерного строения и тетранитрометана в присутствии триэтиламина бис(5-нитроизоксазолы), соединения, содержащие два изоксазольных кольца, разделенные линкерами различного строения и длины;

- установлено, что направление реакции гетероциклизации ненасыщенных кетонов с тетранитроэтаном принципиально изменяется при введении арильного заместителя в β -положение α,β -ненасыщенного кетона. В результате гетероциклизация β -арилзамещенных винилкетонов протекает с образованием 4-нитроизоксазолов (а не 5-нитроизоксазолов), причем в образовании гетероцикла участвует кето-группа. На большой серии β -арилзамещенных винилкетонов показан общий характер этой реакции и определены основные закономерности ее протекания. В результате разработан новый препаративный метод синтеза 4-нитроизоксазолов, позволяющий получать широкий круг соединений с разнообразными ароматическими заместителями;

- осуществлен целевой синтез большой серии 5-нитроизоксазолов с карбонными и ароматическими заместителями;

- на основе детального изучения реакции восстановления 5-нитроизоксазолов разработан удобный метод получения 5-аминоизоксазолов;

- обнаружена новая реакция, а именно: при восстановлении 5-нитроизоксазолов в тетрагидрофуране, предварительно барботированным

воздухом в течении 20 час. получены 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолы. Выявлены основные закономерности протекания этого интересного процесса и разработан препаративный метод синтеза новых 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов.

- изучена противовирусная активность ряда 5-аминоизоксазолов, содержащих адамантановый фрагмент в сложноэфирной группе, по отношению к вирусу клещевого энцефалита. Установлены основные структурные требования к замещенным 5-аминоизоксазолам, которые обеспечивают высокую активность ингибирования процесса репродукции вируса клещевого энцефалита. Выявлено соединение-лидер – 1-адамантилметилловый эфир 5-аминоизоксазол-3-карбоновой кислоты, обладающее хорошим терапевтическим индексом ($EC_{50}/CC_{50} = 137$) и высокой противовирусной активностью ($EC_{50} = 3.7 \text{ мкМ}$).

- установлено, что 5-аминоизоксазолы, содержащие алкоксиарильные заместители в сложноэфирной группе проявляют антимитотическую активность.

- показано, что 5-нитроизоксазолы, содержащие бензильный фрагмент являются перспективными соединениями для поиска эффективных отрицательных модуляторов NMDA рецептора.

- обнаружено, что 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолы, содержащие адамантановый фрагмент в молекуле, проявляют высокую антиоксидантную активность и высокую ингибирующую активность по отношению к липоксигеназе. Выявлено соединение-лидер - 2-(1-адамантилэтокси)этиловый эфир 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]-изоксазол-3-карбоновой кислоты, ингибирующее LOX-1 в наномолярной концентрации (400 нМ).

Синтезированные Василенко Д. А. 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)-амино]изоксазолы также усиливают дыхательную функцию митохондрий и представляют интерес для разработки новых препаратов, стимулирующих процессы метаболизма в организме.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробные методики синтеза новых изоксазолов, а также ряда исходных электрофильных алкенов. Структура полученных соединений подтверждена современными ЯМР методами

исследования, масс-спектрами высоко разрешения, а в ряде случаев рентгеноструктурным анализом.

Достоверность и надежность полученных результатов не вызывают сомнений, а их научная новизна и практическая значимость очевидна.

Личный вклад соискателя заключается в подборе и анализе литературы, постановке промежуточных задач, планировании, проведении и анализе синтетической части работы, подготовке соединений к изучению их физических и биологических свойств, в проведении квантово-химических расчетов, а также систематизации и оформлении полученных результатов, формулировке заключений.

Все выводы диссертации хорошо сформулированы и надежно обоснованы.

Таким образом, диссертация Василенко Д. А. выполнена на высоком экспериментальном и методологическом уровне. Содержание диссертации изложено в 4 статьях в международных и отечественных рецензируемых журналах, внесенных в Перечень журналов и изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией, 18 тезисов докладов на международных, всероссийских конференциях. Представленные публикации в научных журналах и тезисы докладов на конференциях позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности. Материал защищаемой работы полностью отражен в автореферате и опубликованных печатных работах. Оформление работы соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, в работе имеются отдельные недостатки:

1. В автореферате имеются незначительные опечатки, например - на внутренней странице обложки для Ковалева Владимира Васильевича, слитно написано сотрудникпрофессор и т. п.
2. Несколько большее количество опечаток присутствует в тексте диссертации, например – на стр. 52 есть ошибки в схеме 2, На стр. 75 в схеме 15 вместо шифра **134** должно быть **94** и т. п.
3. Полагаю, что является излишней и не несет большой смысловой нагрузки фраза автореферата «Мы предположили, что эта реакция носит радикальный характер с участием перекисных производных

тетрагидрофурана, образующихся при хранении». (Стр. 11, первый абзац автореферата).

4. Излишним является расчет спектра ЯМР ^{13}C для соединений **143** и **143a** (стр. 78), так как на стр. 78 (Схема 20) приведено более надежное доказательство структуры соединения **143**. Следует отметить, что в экспериментальной части нет данных рентгеноструктурного анализа для соединения **143**.
5. В экспериментальной части нет также данных рентгеноструктурного анализа для соединений **12** (Рис. 1, стр. 53), **35** и **38** (Рис. 2, стр. 58), **58** (Рис. 3, стр. 61), **79** (Рис. 4, стр. 64) и **163** (Рис. 7, стр. 82). Однако, на стр. 102 Экспериментальной части есть фраза «Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре STADI VARI Pilatus-100K».
6. Не вполне корректна подпись к «Рис. 1, 2, 3, 4 и 7. Данные рентгеноструктурного анализа....»

Однако, все эти замечания не имеют принципиального характера и ни в коей мере не умаляют высокой научной оценки диссертационной работы Василенко Д. А.

Таким образом, диссертационная работа Василенко Дмитрия Алексеевича «Новые методы синтеза и изучения биологической активности функционализированных изоксазолов», представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия по актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости 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, ведущий научный сотрудник Лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, доктор химических наук (специальность 02.00.03- органическая химия), профессор

М. Н. Элинсон

Подпись зав. лаб. № 31, д.х.н., проф. М. Н. Элинсона заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

К.Х.Н.

И. К. Коршевец



ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон: +7- 499-1355327

30.11.2017