

ОТЗЫВ

официального оппонента главного научного сотрудника кафедры химии нефти и органического катализа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова" д.х.н. Ковалева Владимира Васильевича на диссертационную работу Василенко Дмитрия Алексеевича «*Новые методы синтеза и изучение биологической активности функционализированных изоксазолов*», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 –органическая химия.

Диссертация Василенко Дмитрия Алексеевича посвящена разработке новых методов синтеза производных изоксазола, синтезу на их основе гетероциклов заданной структуры и изучению биологических свойств полученных соединений. Значительный интерес к производным изоксазола связан с возможностью их использования в качестве универсальных строительных блоков в органическом синтезе и перспективностью применения в промышленности и медицине. Производные изоксазола обладают широким спектром биологического действия и входят в состав сульфамидных препаратов, антибиотиков, модуляторов центральной нервной системы, соединений с противовирусным, гипополипидемическим и ноотропным действием и т.д.. Особенно привлекательными с точки зрения их биологических свойств и возможности использования в качестве "строительных блоков" в синтезе конденсированных гетероциклов являются функционализированные аминоксоазолы. Ранее в лаборатории органического синтеза химического факультета МГУ была предложена общая методологии синтез предшественников аминоксоазолов функционализированных 5-нитроизоксазолов на основе реакции гетероциклизации электрофильных алкенов под действием тетранитрометана (ТНМ) активированного триэтиламино. В связи с этим изучение в работе Василенко Д.А. новых типов электрофильных алкенов в реакции гетероциклизации под действием активированного ТНМ, разработка на основе этой реакции препаративных методов синтеза функционализированных изоксазолов и изучение их свойств, в особенности биологических, безусловно является актуальным.

Переходя к оценке новизны полученных результатов необходимо особо отметить системный подход, который был осуществлен автором для достижения поставленной цели. В работе были изучены реакции гетероциклизации новых типов непредельных соединений: алкенов димерного строения, содержащих две электрофильные двойные связи, и β -арилзамещенных α,β -ненасыщенных кетонов; для синтетически доступных 5-нитроизоксазолов разработан универсальный метод синтеза соответствующих аминоксоазолов и, наконец, был осуществлен целевой синтез серии 5-амино- и 5-гидроксиламино изоксазолов и изучены различные виды их биологической активности.

Реакции тетранитрометана с электрофильными алкенами. Хотя эта часть исследования не занимает центрального места в диссертационной работе, она безусловно является развитием и новым этапом исследований реакции гетероциклизации электрофильных алкенов под действием ТНМ. Показано, что гетероциклизация электрофильных диенов, в которых двойные связи в молекуле, соединены углеводородными мостиками различного строения, с выходами 22-65% образуются 5-нитроизоксазолы димерного строения. Эти соединения интересны не только как предшественники бивалентных лигандов, но, по-видимому, могут быть также использованы в синтезе гетеромакроциклов. Здесь автором было сделано интересное наблюдение - фениловые эфиры акриловой не вступают в реакцию гетероциклизации, а образуют тринитрометильные аддукты. В качестве замечания следует отметить, что выходы бис-изоксазолов не велики и не ясно, что еще образуется в результате реакции. Неожиданный результат был получен при гетероциклизации под действием комплекса ТНМ-ТЭА β -арилзамещенных винилкетонов: реакция протекает с хемоселективным образованием 4-нитроизоксазолов. Новая реакция была систематически изучена на большом числе примеров, был продемонстрирован ее общий характер, предложен механизм реакции и разработан эффективный метод синтеза арилзамещенных 4-нитроизоксазолов. Строение полученных 4-нитроизоксазолов было надежно установлено на основании данных спектральных методов и РСА.

Реакции восстановления 5-нитроизоксазолов. С синтетической точки зрения изучение восстановления 5-нитроизоксазолов занимает ключевое положение в настоящей диссертационной

работе. До этой работы 5-нитроизоксазолы в реакции восстановления не изучались, вместе с тем соответствующие аминоксиды представляют значительный интерес как с точки зрения использования в дальнейших превращениях, так и изучения их биологической активности. Была выполнена тщательная работа по подбору условий восстановления и удалось разработать универсальный способ получения 5-аминоизоксазолов, включающий реакцию гетероциклизации доступных электрофильных алкенов и последующее восстановление образующихся нитрозамещенных гетероциклов.

Несомненно удачей этой работы является то, что удалось обнаружить принципиально новый маршрут восстановления 5-нитроизоксазолов. Оказалось, что при проведении реакции в тетрагидрофуране, содержащем перекись ТГФ, происходит образование 5-[гидрокси-(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов. В работе были оптимизированы условия проведения такого восстановления 5-нитроизоксазолов и разработан препаративный способ получения неизвестных ранее 5-гидроксиаминоизоксазолов, содержащих фрагмент тетрагидрофурана. Следует заметить, что несколько противоречивы рассуждения автора о механизме этой реакции. В статье (*Synthesis*, 2014, 1107), в которой опубликованы результаты изучения этой реакции, приводится радикальный механизм, а в диссертации предполагается, что образование 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов происходит по механизму нуклеофильного замещения.

Синтез потенциально биоактивных 5-амино- и 5-гидроксиаминосодержащих изоксазолов. Отличительной чертой настоящей работы является то, разработав новый подход к функционализированным изоксазолам, автор использовал его для целенаправленного синтеза гетероциклов, которые потенциально могли обладать определенными видами биоактивности. Было предположено, что 5-аминоизоксазолы с каркасными или алкоксарильными заместителями в сложноэфирном фрагменте молекулы могут проявить противовирусную или антимиотическую активность, 5-нитроизоксазолы с алкилфенильным заместителем в сложноэфирной группе или в положении 4 гетероцикла обладать нейропротекторными, а 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолы антиоксидантными свойствами.

В качестве электрофильных алкенов были взяты в основном сложные эфиры акриловой и кротоновой кислот. Синтез этих соединений осуществляли с ацилированием спиртов или реакцией Виттига. В принципе выбор таких электрофильных алкенов не вполне очевиден. Почему, например, были использованы сложные эфиры, а не соответствующие амиды. Тем более, что амиды гидролитически гораздо более устойчивы, а наличие 1-адамантиламино фрагмента в молекуле более привлекательно с точки зрения проявления антивирусных свойств. Затем на основе электрофильных алкенов реакцией с ТНМ была получена большая серия 5-нитроизоксазолов с каркасными или бензильными заместителями в сложноэфирном фрагменте. Следует отметить несколько интересных и неожиданных результатов, обнаруженных автором в этой части работы: миграцию двойной при ацилировании спиртов хлорангидридом кротоновой кислоты с образованием терминального алкена и гетероциклизацию α,β -непредельных карбонильных соединений (олефины **101** и **102** в автореферате) с бензильным заместителем в β -положении. В последнем случае наряду с 5-нитропроизводными образуются 4-нитроизоксазолы. Структура последних однозначно доказывается в работе с помощью спектральных методов и данных РСА.

Неожиданность ждала автора и при восстановлении 5-нитроизоксазолов до соответствующих аминоксидов. Оказалось, что бензилсодержащие изоксазолы в условиях восстановления в кислой среде не устойчивы и разлагаются, поэтому была предложена еще одна восстановительная система - дитионит натрия в водно-метанольной смеси. Необходимые для изучения антиоксидантной активности гидроксиламины с *N*-тетрагидрофуранильным заместителем были получены из адамантилсодержащих 5-нитроизоксазолов с выходами от умеренных до хороших.

Изучение биоактивности производных изоксазола. Изучение достаточно широкого спектра различных видов биологической активности для синтезированных изоксазола является отличительной чертой настоящей диссертационной работы. Для ряда 5-аминоизоксазолов, содержащих адамантановый фрагмент в сложноэфирной группе, была изучена противовирусная активность по отношению к вирусу клещевого энцефалита. Были установлены основные структурные требования к гетероциклу для обеспечения высокой активности в ингибировании репродукции вируса клещевого энцефалита. Важно, что было найдено соединение-лидер, обладающее хорошим терапевтическим индексом ($EC_{50}/CC_{50} = 137$) и высокой противовирусной активностью ($EC_{50} = 3.7$ мкМ). Интересно отметить, что было протестировано 25 соединений, подавляющее большинство из которых содержало

предсказания биологической активности и необходимости широкого скрининга. Среди синтезированных соединений обнаружены также аминок- и нитроизоксазолы с заметной противоопухолевой и нейропротекторной активностью. И, конечно, заслуживают особого внимания результаты полученные при изучении антиоксидантной активности и ингибирующей активности по отношению к липоксигеназе 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов, содержащих адамантановый фрагмент в молекуле. Эти соединения проявили высокую активность, причем найдено соединения ингибирующее липоксигеназу LOX-1 в наномолярной концентрации. Эти соединения представляют интерес для разработки новых препаратов, стимулирующих процессы метаболизма в организме.

Говоря о надежности полученных в работе экспериментальных данных, следует подчеркнуть, что синтез проведен на очень высоком уровне, индивидуальность и строение функционализированных изоксазолов однозначно доказаны с помощью данных спектров ^1H и ^{13}C ЯМР, РСА и элементного анализа.

Краткий перечень основных полученных результатов, безусловно, говорит об успешном решении основных задач поставленных в диссертационной работе Василенко Д.А.. Сделана большая, хорошая и нужная работа с большим теоретическим и практическим потенциалом и у меня имеется лишь несколько замечаний и пожеланий в основном дискуссионного характера, основные из которых высказаны выше. К замечаниям более формально характера можно отнести наличие небольшого количества опечаток и неточностей в тексте диссертации: некорректное или неправильные названия соединений (соединения **9** стр. 52, **120** стр. 124), неточности в схемах и таблицах (схема 2 стр. 52; схема 5 стр. 58; схема 15 стр. 75; отсутствие соединений **107** и **141** в таблицах 8 и 10; не указано, где были изучены противоопухолевые свойства 5-аминоизоксазолов **163-168** и гидроксиламинов **171-178**; нет ссылки на лит. источник для ранее описанного соедин. **120**).

Говоря о диссертации в целом, она построена по традиционной, классической схеме. Главы «Литературный обзор», «Обсуждение результатов» и «Экспериментальная часть» весьма пропорциональны по объему, диссертация хорошо и аккуратно оформлена, сделанные выводы диссертации четко сформулированы, их новизна и достоверность не вызывают сомнений, а новые методы синтеза функционализированных изоксазолов, предложенные в работе, найдут применение в органическом синтезе. 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).

В целом, с учетом всего вышесказанного, 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.

Основные результаты исследований подтверждены публикациями в научной печати.

Содержание автореферата диссертации соответствует ее основным положениям.

Доктор химических наук, профессор
гл. научн. сотр. химического факультета МГУ



В. В. Ковалев

