

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Василенко Дмитрия Алексеевича на тему: «Новые методы синтеза и изучение биологической активности функционализированных изоксазолов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Большое количество известных реакций, приводящих к образованию изоксазольного цикла, в принципе можно отнести к двум основным синтетическим подходам: реакции конденсации гидроксилamina с 1,3-дизлектрофилами и реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов (или их синтетических аналогов) к алкенам и алкинам. Эти реакции имеют как свои преимущества, так и недостатки (часто процессы идут не региоселективно). Поэтому разработка новых, более перспективных методов синтеза производных изоксазолов является актуальной проблемой как медицинской, так и органической химии.

В работе была предложена универсальная синтетическая стратегия для получения производных изоксазола различного строения, состоящая в последовательности трех стадий: 1) получение ненасыщенных сложных эфиров – как достаточно доступных электрофильных алкенов; 2) гетероциклизация алкенов под действием активированного тетранитрометана, приводящая к 5-нитроизоксазолам; 3) восстановление нитрогруппы. Впервые в реакции гетероциклизации под действием комплекса ТНМ-ТЭА были изучены электрофильные диены с целью получения изоксазолов димерного строения. Было найдено, что введение арильного заместителя в β -положение α,β -ненасыщенного кетона принципиально меняет направление гетероциклизации и приводит к образованию 4-нитроизоксазолов. Новая реакция была систематически изучена на большом числе примеров, был продемонстрирован ее общий характер, и на ее основе разработан эффективный метод синтеза арилзамещенных 4-нитроизоксазолов.

На основе синтетически доступных электрофильных алкенов разработан новый универсальный метод синтеза 5-аминоизоксазолов, включающий реакцию гетероциклизации и последующее восстановление нитрозамещенных изоксазолов. Найдена новая реакция восстановления 5-нитроизоксазолов, приводящая к неизвестному ранее типу производных изоксазола – 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолам. Найдены основные закономерности реакции, на ее основе разработан препаративный метод синтеза новых производных изоксазола.

Синтезированы три большие серии новых 5-аминоизоксазолов, для которых были предсказаны противовирусная, противораковая (антимитотическая) и нейропротекторная типы активности, а также ряд 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов с предсказанной антиоксидантной активностью.

Впервые экспериментально установлено, что 5-аминоизоксазолы, содержащие адамантановый фрагмент в сложноэфирной группе, проявляют противовирусную активность по отношению к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) в диапазоне микромолярных концентраций при низкой цитотоксичности. Найдены корреляции между структурой идентифицированных ингибиторов репродукции вируса и противовирусной активностью. Показано, что 5-аминоизоксазолы, содержащие алкоксиарильные заместители, обладают умеренной антимитотической активностью по отношению к карциноме легких клеточной линии A549.

Впервые было найдено, 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 (LOX-1).

Работа выполнена на высоком научном уровне, достоверность полученных результатов сомнений не вызывает. Материалы данной диссертационной работы изложены в 4-х статьях, рекомендованных ВАК и 18 тезисов докладов различных конференций.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако хотелось бы, чтобы по работе были получены патенты на изобретение.

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.

Отзыв составил:

Рахимов Александр Иммануилович, профессор кафедры органической химии,
Волгоградского государственного технического университета
доктор химических наук, профессор
(д.х.н. 02.00.03. – Органическая химия)
400005 г. Волгоград, пр.Ленина, 28.
Тел.: (8442)248111
E-mail: organic@vstu.ru

