

Заключение диссертационного совета МГУ.02.01
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «20» ноября 2017 г. № 10

О присуждении Василенко Дмитрию Алексеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые методы синтеза и изучение биологической активности функционализированных изоксазолов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, принята к защите диссертационным советом МГУ.02.01, протокол №6 от 15 ноября 2017 года.

Соискатель Василенко Дмитрий Алексеевич 1991 года рождения в 2013 г. окончил Химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», в 2013-2017 гг. обучался в очной аспирантуре Химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Соискатель с 01 ноября 2017 года по настоящее время младшим научным сотрудником на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научный руководитель – доктор химических наук Аверина Елена Борисовна, химический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, доцент.

Официальные оппоненты:

Брель Валерий Кузьмич, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических

соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук», заведующий лабораторией фосфорорганических соединений № 112,

Элинсон Михаил Николаевич, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук», ведущий научный сотрудник лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1,

Ковалев Владимир Васильевич, доктор химических наук, главный научный сотрудник профессор кафедры химии нефти и органического катализа Химического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области синтеза гетероциклических соединений, а также наличием большого количества публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по теме диссертации соискателя. На диссертацию и автореферат поступило 7 отзывов, все положительные.

Соискатель имеет 26 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 22 работы, из них 4 статьи, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности.

1. Averina, E.B. Chemoselective Reduction of Functionalized 5-Nitroisoxazoles: Synthesis of 5-Amino- and 5-[Hydroxy(tetrahydrofuran-2-yl)amino]isoxazoles / E.B. Averina, **D.A. Vasilenko**, Y.V. Samoilichenko, Y.K. Grishin, V.B. Rybakov, T.S. Kuznetsova, N.S. Zefirov // Synthesis. – 2014. – V. 46, № 8. – P. 1107–1113.

2. Averina, E.B. Synthesis and biological evaluation of novel 5-hydroxylaminoisoxazole derivatives as lipoxygenase inhibitors and metabolism enhancing agents / E.B. Averina, **D.A. Vasilenko**, Y.A. Gracheva, Y.K. Grishin, E.V. Radchenko, V.V. Burmistrov, G.M. Butov, M.E. Neganova, T.P. Serkova, O.M. Redkozubova, E.F. Shevtsova, E.R. Milaeva, T.S. Kuznetsova, N.S. Zefirov // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – V. 24, № 4. – P. 712–720.

3. **Vasilenko, D.A.** Synthesis and antimitotic activity of novel 5-aminoisoxazoles bearing alkoxyaryl moieties / **D.A. Vasilenko**, E.B. Averina, N.A. Zefirov, B. Wobith, Y.K. Grishin, V.B. Rybakov, O.N. Zefirova, T.S. Kuznetsova, S.A. Kuznetsov, N.S. Zefirov // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27, № 3. – P. 228–230.

4. **Василенко, Д.А.** Синтез и практическое применение N-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)]аминов / Д.А. Василенко, Е.Б. Аверина, К.Н. Седенкова, Т.С. Кузнецова, Н.С. Зефирова // Изв. АН. Сер. хим. – 2017. – № 11. – С. 1963–1981.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития органической химии:

- Впервые в реакции гетероциклизации под действием тетранитрометана, активированного триэтиламино, изучили электрофильные диены, содержащие два реакционных центра в молекуле, с целью получения изоксазолов димерного строения.
- Найдено, что введение арильного заместителя в β -положение α,β -ненасыщенного кетона принципиально меняет направление гетероциклизации и приводит к образованию 4-нитроизоксазолов. Показано, что новая реакция может быть использована как общий метод синтеза 4-нитроизоксазолов с различными ароматическими и гетероциклическими фрагментами в молекуле гетероцикла.
- На основе синтетически доступных электрофильных алкенов разработан новый универсальный хемо- и региоселективный двухстадийный метод синтеза 5-аминоизоксазолов.
- 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.
- На основе реакции гетероциклизации электрофильных алкенов под действием комплекса ТНМ-ТЭА создана универсальная стратегия для целевого синтеза производных изоксазола с определенными структурными фрагментами, отвечающих за биологическую активность.
- 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 адамантовый 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 антимиотической активностью по отношению к карциноме легких клеточной линии A549.

Найдено, что 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолы, содержащие адамантовый фрагмент в молекуле, проявляют высокую антиоксидантную активность и высокую ингибирующую активность по отношению к липоксигеназе (LOX-1).

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- Использование реакции гетероциклизации электрофильных алкенов под действием комплекса ТНМ-ТЭА для синтеза бис(5-нитроизоксазолов) и разработка метода синтеза производных изоксазоладимерного строения.

- Найдена новая реакция гетероциклизации β -арилзамещенных винилкетонов, приводящей к арилзамещенным 4-нитроизоксазолам, на основе которой разработан новый препаративный метод синтеза 4-нитроизоксазолов.

- Разработан препаративные методы синтеза 5-аминоизоксазолов и неизвестных ранее производных изоксазола – 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов.

- Осуществлен целевой синтез новых производных изоксазола – трех серий 5-аминоизоксазолов и ряда 5-[гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)амино]изоксазолов с целью поиска соединений-лидеров, обладающих в зависимости от строения противовирусной, антимиотической, нейропротекторной и антиоксидантной типами активности.

- В ходе экспериментального исследования биоактивности синтезированных производных изоксазола, найдены новые соединения-лидеры, проявляющие противовирусную и антиоксидантную активности в микромолярном диапазоне

концентраций.

На заседании «20» декабря 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Василенко Дмитрию Алексеевичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 15, против 0, недействительных бюллетеней 1.

Председателя

диссертационного совета

Академик РАН, д.х.н., профессор

Белецкая И.П.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.х.н., профессор



Магдесиева Т.В.

20.12.2017