

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Колесник Ирины Андреевны «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Синтез новых источников гетероциклических соединений, установление строения их молекул является одной из актуальных проблем современной органической химии, направленной на получение высокоэффективных препаратов различного биологического действия.

При этом проведение направленных модификаций изоксазольного и изотиазольного циклов в плане разработки новых фармакологически активных соединений представляет собой основу активно развивающегося направления тонкого органического синтеза и медицинской химии.

Целью диссертационной работы Колесник Ирины Андреевны является синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола.

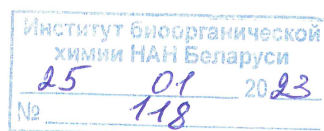
Автором в ходе выполнения диссертационной работы предложены селективные методы получения синтеза новых конъюгатов изоксазола и изотиазола с ферроценом, коеновой кислотой и глицилглицином; разработаны новые каталитические способы синтеза и нетривиально координирующихся с палладием изоксазол- и изотиазолсодержащих пиримидинкарбоксамидных лигандов.

Интересной частью исследования является изучение химического поведения синтеза новых смешанных изоксазол-триазольных лиганд, проявившие высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания. Впервые получены ранее не описанные изотиазольные и изоксазольные производные ряда амидов и мочевины.

Очень важно, что к задачам настоящей работы относится и изучение данных о биологической активности синтезированных соединений.

Автором впервые установлена высокая каталитическая активность синтезированных комплексов в реакциях кросс-сочетания Сузуки-Мияура, Мизороки-Хека и Соногашира. Выявлена противоопухолевая и фунгицидная активность новых синтезированных конъюгатов изоксазола и изотиазола.

Таким образом, актуальность и новизна проведенных автором исследований сомнений не вызывают.



Достоверность экспериментальных результатов несомненна, в пользу чего говорит квалифицированное изучение физико-химических, в первую очередь, спектральных данных.

Поставленные перед диссертантом задачи решены полностью, основные научные положения и выводы диссертации достоверны, корректны и логично вытекают из содержания работы.

Рецензируемая работа, несомненно, имеет большую практическую значимость, так как автором разработаны эффективные методы синтеза конъюгатов изоксазола и изотиазола, получены интересные результаты, касающиеся биологической активности полученных соединений и выявлены закономерности структура – действие.

Полученные автором результаты прошли широкую общественную апробацию: опубликованы 21 печатных работ, включая 16 научных статей и тезисы 5 докладов в материалах конференций различного уровня.

Замечаний по тексту автореферата не имеются.

В целом, работа Колесник Ирины Андреевны производит хорошее впечатление со своей глубиной постановки задач, современным уровнем их решения и объемом выполненных экспериментов и представляет собой целостное и завершенное научное исследование, проникнутое внутренним единством.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Колесник Ирины Андреевны «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола», вполне отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

**Заведующая кафедрой неорганической и
технической химии Карагандинского университета
имени академика Е.А. Букетова
к.х.н., ассоциированный профессор**

Г.К. Мукушева

г. Караганда
Республика Казахстан
«19» 01 2023г.



ОТЗЫВ

На автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола» Колесник Ирины Андреевны.

Диссертационная работа Колесник И.А. посвящена разработке методов синтеза функциональных производных изотиазола и изоксазола: конъюгаты с коеновой кислотой, дипептидами, ферроценом, цимантреном и др. Эти соединения содержат несколько фармакофорных фрагментов и являются потенциальными гибридными биологически активными субстанциями. Способность синтезированных соединений выступать в качестве лигандов для комплексов с Pd открывает возможности для синтеза металлокомплексных катализаторов.

Автором разработаны способы получения новых производных 5-арилизоксазола и 4,5-дихлоризотиазола: аминов, амидов, мочевины, простых и сложных эфиров, кетонов, бис- и полигетероциклических, металлокомплексных соединений. Предложены способы получения новых конъюгатов изоксазола и изотиазола с ферроценом. Впервые синтезированы изоксазолные и изотиазолные производные цимантрена. Разработаны новые подходы к получению новых изоксазол-триазольных, изоксазол- и изотиазолсодержащих пиримидин-карбоксамидных лигандов для металлокомплексов.

Достоинством работы является ее практическая направленность. Синтезированные автором соединения ряда аминазолов и их производных, а также некоторые конъюгаты изоксазола и изотиазола с металлоценами проявляют противоопухолевую активность в отношении клеток колоректального рака. Ингибирование клеток рака для более активных соединений достигает 78–91%. Конъюгаты изоксазола и изотиазола с коеновой кислотой и глицилглицином проявляют синергизм в сочетании с противоопухолевыми препаратами. Это делает полученные производные перспективными потенциальными лекарственными субстанциями для лечения онкологических заболеваний.

Некоторые синтезированные функциональные производные изоксазола и изотиазола ряда амидов и ряд новых производных ферроцена обладают выраженным фунгицидным действием, благодаря чему представляют интерес в качестве потенциальных пестицидов. Подавление роста гриба *Blumeria graminis* производным изотиазола с фрагментом глицилглицина и производным с N-аллилкарбоксамидной группой достигает 85%. Ферроценовые производные способны подавлять рост гриба *Pseudoperonospora cubensis* на 70–100%.

самидные лиганды и их палладиевые комплексы проявляют высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания Сузуки-Мияура, Мизороки-Хека и Соногашира.

Диссертационная работа включает в себя оглавление, перечень сокращений, введение, общую характеристику работы, три главы, заключение, библиографический список и 7 приложений. Объём работы составляет 211 страниц, список цитируемой литературы содержит 259 ссылок. По теме диссертации опубликовано более 20 научных работ. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям, строение синтезированных соединений доказано с применением спектральных методов и не вызывает сомнения.

Судя по автореферату диссертации, соискатель достоин присуждения ему ученой степени кандидата химических наук.

Заведующий кафедрой органической химии
ВГМУ, кандидат химических наук, доцент

С.Г. Степин

Проректор по учебной работе
профессор



Н.Ю. Коневалова

Личную подпись

Степина С.Г.

Заведую

Специалист по кадрам

Отдел кадров

Ситников

11.2023



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **КОЛЕСНИК Ирины Андреевны «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Химия азотсодержащих гетероциклических соединений, несомненно, является наиболее востребованной в медицине и сельском хозяйстве областью химии, что объясняется биогенностью подобных структур, а также высокой степенью проявления среди этих классов соединений биологической активности. Отмеченное в полной мере относится и к предмету исследования данной диссертации, в которой автор – Колесник Ирина Андреевна изучала методы синтеза и свойства новых, ранее неописанных веществ, включающих фрагменты изоксазола и изотиазола. Однако, особенностью данной диссертационной работы, выгодно отличающей ее из ряда подобных исследований, является ее выход за рамки изучения самих отмеченных азолов, благодаря разработке методов получения и модификации ферроценовых и цимантреновых систем, содержащих фрагменты изоксазола и изотиазола. Разработаны синтетические подходы к получению новых изоксазол-триазольных, а также изоксазол- и изотиазолсодержащих пиримидинкарбоксамидных лигандов для палладиевых комплексов, обладающих высокой каталитической активностью. Диссертантом была изучена каталитическая активность подобных палладиевых комплексов в реакциях кросс-сочетания и на примере ряда реакций (Сузуки-Мияура, Мизороки-Хека и Соногашира) показана их высокая избирательная каталитическая активность.

Касаясь синтетической части выполненной Ириной Андреевной работы не могу не выделить разработку рациональных способов получения ранее не описанных 4,5-дихлоризотиазол- и 5-арилизоксазолсодержащих производных ферроцена, с сохранением координационных связей. Также заслуживает внимания практически весь комплекс синтеза цимантренсодержащих бис-гетероциклов, принимая во внимание то, что до работы И.А. Колесник данных о синтезе и тем более химических превращениях подобных систем (сочетающих фрагменты цимантрена и 1, 2-азолов) в литературе не было отмечено.

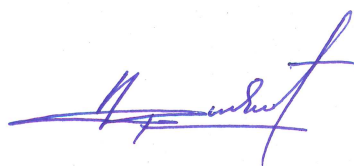
Также автором данного исследования выявлена высокая эффективность синтезированных комплексов для получения используемых в промышленности и имеющих практическое применение продуктов: субстанции препарата Дифлунизал, 2-амино-4'-хлоробифенила – полупродукта для производства фунгицида Боскалид, октиноксата – химического УФ-фильтра для косметических средств, (фенилэтинил)анилина – промежуточного соединения в синтезе индолов.

Еще одним важным достоинством данной диссертационной работы считаю то, что диссертант и, естественно, ее руководитель, не ограничили работу синтетической частью (хотя уже этого было вполне достаточно для решения поставленной цели), а попытались определить также биоактивность синтезированных веществ. Была выявлена противоопухолевая и фунгицидная активность ряда производных, полученных диссертантом и, что не менее важно, также способность усиливать действие противораковых препаратов «первой линии», таких как Темобел и Доксорубицин. Последнее актуально в плане улучшения качества жизни пациентов, благодаря сокращению дозы сильнодействующих токсичных препаратов.

Насколько можно судить по автореферату, работа оформлена аккуратно, существенных ошибок и опечаток в ней не найдено.

На основании отмеченного выше считаю, что по направлению исследования, актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов, а также их освещенности в научных публикациях, диссертация Колесник Ирины Андреевны «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола», полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Колесник Ирина Андреевна, несомненно, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Зав. лабораторией N 3 «Азотистых гетероциклов»
НТЦ Органической и фармацевтической химии НАН РА,
профессор Российско-Армянского университета,
член-корреспондент НАН Республики Армения,
доктор химических наук



Г. Г. Данагулян

Научно-технологический центр Органической и фармацевтической химии НАН РА,
пр. Азатутян, 26, Ереван, 0014, Армения
тел. (+37494) 544 955; e-mail: gdanag@email.com

25 января 2023 г.

*Подпись член-корреспондента НАН РА, доктора химических наук, профессора
Данагуляна Геворга Грачевича у д о с т о в е р я ю*

Ученый секретарь НТЦ Органической
и фармацевтической химии НАН РА, к. б. н.

25 января 2023 г.



Л. Э. Нерсисян



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации КОЛЕСНИК Ирины Андреевны «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Производные изоксазола и изотиазола прочно зарекомендовали себя в качестве веществ, обладающих важными практически полезными свойствами, прежде всего биологической активностью различного типа. Поэтому развитие химии этих гетероциклических соединений, синтез новых представителей гетероциклов, содержащих фрагменты изоксазола и изотиазола, являются актуальными задачами современной органической химии. В связи с этим, **актуальность работы** Колесник И.А., посвященной разработке методов синтеза производных изотиазола и изоксазола, перспективных в качестве биологически активных веществ и лигандов для получения комплексов с палладием, **не вызывает сомнений.**

Актуальность работы наглядно подтверждается также поддержкой данного научного направления грантами различного уровня и соответствии темы приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь.

Диссертация Колесник И.А. является триумфом направленного органического синтеза, заключающегося в решении задачи по разработке подходов к получению функциональных производных изоксазола и изотиазола. Удачно выбранные автором объекты, обеспечивающие функционализацию, позволили получить ценные результаты, способствующие развитию важных разделов органической химии, химии гетероциклических соединений, координационной химии.

Знакомство с материалами автореферата позволяет утверждать, что все сформулированные задачи успешно решены. Так, в работе представлен новый синтез конъюгатов изоксазола и изотиазола с коеновой кислотой и глицилглицином, а также с ферроценом. Разработаны подходы к получению изоксазола и изотиазола, функционализированных аминогруппой, амидными и сульфонамидными заместителями, фрагментами цимантрена.

Все синтезированные в работе соединения заслуживают дополнительного внимания не только в отношении дальнейших химических превращений, но и в отношении поиска путей практического применения. Полученные в этом направлении результаты наглядно подтверждают перспективы использования полученных веществ в качестве противоопухолевых средств, фунгицидов, как лигандов для комплексов с палладием, обладающих высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания.

Судя по автореферату, автором выполнены сложные междисциплинарные исследования, свидетельствующие о высоком профессионализме. Представленные результаты хорошо обоснованы, исчерпывающе доказаны физико-химическими методами, в полной степени представлены научной общественности в виде публикаций. По итогам работы опубликованы 11 статей в рецензируемых научных журналах, 5 статей в сборниках и тезисы 5-ти докладов. Результаты работы были представлены на обсуждение на конференциях высокого научного уровня. Таким образом, сделанные в работе выводы не вызывают сомнений.

Знакомство с авторефератом не дает поводов для принципиальной критики работы. Можно сформулировать небольшое замечание по оформлению, связанное с отсутствием нумерации схем, что в итоге немного затрудняет обобщенное восприятие текста.

Кроме того, учитывая необычность многих химических превращений, на обсуждение диссертационного совета можно вынести следующие вопросы:

1. Имеются ли у автора объяснения тому факту, что ферроценсодержащие продукты при конденсации с тиомочевинной в случае изотиазола дают смесь изомерных пиримидиновых производных (89-91, стр. 9), тогда как для изоксазольного производного был получен только один из возможных изомерных продуктов.
2. Насколько убедительно доказана структура ферроценофана 82? Для этой реакции можно предложить несколько альтернативных путей, вплоть до образования олигомерных продуктов.

Представленные вопросы демонстрируют глубокий интерес к работе и не снижают ценности полученных результатов. Публикации по теме работы наглядно подтверждают ее вклад в развитие органической химии. В ходе исследований решена важная задача в области органической химии – выявлены возможности многогранной функционализации производных изоксазола и изотиазола. Диссертация отвечает всем необходимым требованиям, а ее автор Колесник И.А. достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

27 января 2023 г

Доктор химических наук (02.00.08), профессор, ведущий научный сотрудник
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутского института
химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН)

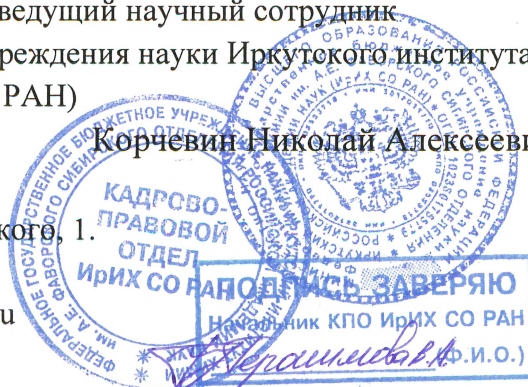


Корчев Николай Алексеевич

Почтовый адрес: 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.

ФГБУН ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Телефон +79501254838, e-mail: venk@iriokh.irk.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Колесник Ирины Андреевны
«Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных
производных изоксазола и изотиазола» на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Конструирование и синтез новых соединений, обладающих биологической активностью и являющихся потенциальными кандидатами для их использования в медицине, сельском хозяйстве и в научных исследованиях, является приоритетной задачей органической химии. Среди огромного числа органических соединений несомненный интерес представляют производные изоксазольных и изотиазольных гетероциклических соединений, так как они являются основой многих лекарственных препаратов и пестицидов. В этой связи диссертационная работа Колесник Ирины Андреевны по разработке методов синтеза новых модифицированных производных 1,2-азолов, обладающих потенциальной биологической активностью и способностью образовывать комплексы с палладием, проявляющие каталитическую активность, является весьма актуальной с научной и практической точек зрения.

В ходе выполнения диссертационной работы соискателем были синтезированы ряд ранее не описанных конъюгатов изоксазола и изотиазола с коеновой кислотой, глицилглицином, ферроценом, производными пиримидина и триазола, а также аминами и сульфидами, среди которых обнаружены соединения с противоопухолевой и фунгицидной активностью. Соискателем было показано, что конъюгаты 1,2-диазолов с производными пиримидина образуют палладиевые комплексы с высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания. При выполнении исследования автор использует широкий арсенал методов синтеза и установления строения органических соединений, что свидетельствует о высокой профессиональной подготовке соискателя.

В целом считаю, что диссертационная работа Колесник Ирины Андреевны «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола» по актуальности темы, объему выполненных исследований, методическому уровню, теоретическому и практическому значению полученных результатов отвечает требованиям, которые предъявляются к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Профессор кафедры
экологической химии и биохимии
МГЭИ имени А. Д. Сахарова БГУ
д-р. хим. наук, профессор

Е. И. Квасюк

Институт биоорганической
химии НАН Беларуси
27.01. 2023
N 137



Подпись Е. И. Квасюк удостоверяю.
Секретарь М. И. Леонова
23.01. 2023

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Колесник Ирины Андреевны «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «органическая химия»

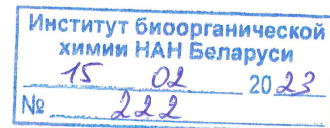
Диссертация Колесник И.А. посвящена синтезу и исследованию производных 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений и лигандов для построения комплексов с металлами, в частности, с палладием, перспективных в качестве катализаторов гетерогенного катализа.

Химия изоксазола и изотиазола активно развивается, что стимулируется как нетривиальными особенностями их химического поведения, так и перспективами их практического применения в агрохимии, медицине и координационной химии. Изотиазолы менее изучены по сравнению с изоксазолами, что связано с их меньшей доступностью. Работы белорусских химиков в области изотиазолов хорошо известны, что подтверждается недавней публикацией главы «Изотиазолы» в 4-м издании фундаментальной монографии Comprehensive Heterocyclic Chemistry, издательство Elsevier. Диссертация Колесник И.А. содержит новые интересные данные в области изоксазолов и изотиазолов, которые полезны как для химиков-органиков, так и для специалистов в области металлокомплексных соединений, биоактивных веществ и органического катализа. Вышесказанное свидетельствует об актуальности тематики диссертации.

Автором синтезированы конъюгаты 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола с коеновой кислотой и глицилглицином, получены их водорастворимые солевые формы, необходимые для последующего биотестирования. Большое значение имеет установленный эффект синергизма этих производных в композициях с противоопухолевыми субстанциями Темобел и Доксорубицин, применяемыми в практической химиотерапии опухолей. Показано, что добавки синтезированных 1,2-азольных производных усиливают цитотоксическое действие Темобела и Доксорубина, что позволяет снизить их терапевтические дозы и имеет большое значение для преодоления побочных токсических эффектов в химиотерапии рака.

Из автореферата остался неясным механизм синергетического действия производных изотиазола.

Колесник И.А. разработаны удобные препаративные методы синтеза и получен большой ряд функциональных производных изоксазолов и изотиазолов: первичных и вторичных аминов с удаленной от гетероцикла аминогруппой, сульфаниламидов. Выявлены различия в химическом поведении изоксазольных и изотиазольных



полупродуктов в синтезе аминопроизводных, что позволило найти оптимальные синтетические решения.

Особо следует отметить исследования в области синтеза конъюгатов изоксазолов и изотиазолов с ферроценом и цимантреном. Соискателем получены разнообразные производные ферроцена, в том числе смешанные гетероциклические соединения с разными азагетероциклами. Отдельного внимания заслуживает найденный подход к получению изотиазолсодержащего ферроценофана – представителя труднодоступных производных ферроцена. В числе нетривиальных результатов, полученных Колесник И.А., следует отметить исследования по синтезу изоксазольных и изотиазольных производных цимантрена, которые до работ соискателя не были известны.

В развитие исследований в области металлокомплексов были синтезированы комплексы палладия с изоксазольными и изотиазольными лигандами, показавшие высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания, продемонстрирована возможность их использования в синтезе практически ценных продуктов в экологически безопасных условиях.

Ряд синтезированных веществ проявил высокую противоопухолевую активность на различных культурах клеток, некоторые из новых соединений обладают фунгицидной активностью в отношении грибов, поражающих полезные сельскохозяйственные культуры.

Данные, полученные Колесник И.А., исчерпывающе опубликованы в профильных научных журналах, представлены на различных конференциях, что подтверждает их достоверность, а также обоснованность сделанных выводов.

Считаю, что по актуальности темы исследований, новизне и значимости полученных результатов, перспективам их дальнейшего развития диссертационная работа Колесник Ирины Андреевны отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «органическая химия».

24 января 2023 г.

Заведующий кафедрой органической химии,
и естественных наук Российского университета
дружбы народов, доктор химических наук,
профессор

Воскресенский Л.Г.

Учёный секретарь Учёного совета РУДН,



Курылев К. П.

ОТЗЫВ

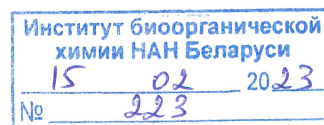
на автореферат диссертации Колесник Ирины Андреевны
«Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных
изоксазола и изотиазола», представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «органическая химия»

Изоксазолы и изотиазолы представляют большой интерес как для химических, так и для медико-биологических исследований в связи разнообразной биологической активностью, проявляемой производными этих соединений. Гетероциклы изоксазола и изотиазола входят в структуры ряда фармацевтических субстанций и пестицидов. Биологическое действие этих 1,2-азолов в значительной степени определяется функциональным окружением гетероцикла. Таким образом, тема диссертации Колесник И.А., целью которой является разработка методов синтеза функциональных производных изотиазола и изоксазола, обладающих высоким потенциалом биологической активности, представляется актуальной.

Получены ранее неизвестные конъюгаты 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола с коеновой кислотой и глицилглицином, при этом в случае дипептида глицилглицина использованы как амидный, так и карбамидный связующие пространственные группы (линкеры). Разработаны эффективные методы синтеза новых производных изоксазола и изотиазола ряда аминов, амидов и сульфаниламидов, оптимизированы экспериментальные подходы, выявлены существенные различия между изотиазолами и изоксазолами в синтезе аминов с удаленной аминогруппой через стадию фталимидного производного.

Значимыми являются результаты по разработке методов получения новых труднодоступных конъюгатов изоксазола с ферроценом, включающие синтез полигетероциклических производных ферроцена, изотиазолил-ферроценофана и других. Эти соединения представляют большой интерес для биотестирования, поскольку известно, что азолил-ферроцены проявляют цитотоксическое действие.

Наряду с функционально замещенными азолилферроценами, Колесник И.А. разработала методы синтеза различных гетероциклических производных цимантрена, содержащих остатки изоксазола и изотиазола. Кроме конъюгатов изоксазола и изотиазола ферроценового и цимантренового ряда, диссертантом синтезированы комплексы палладия с изоксазольными и изотиазольными лигандами. Установлена их высокая каталитическая активность в реакциях кросс-сочетания, в том числе в синтезе субстанций препарата Дифлунизал, фунгицида Боскалид, октиноксата – химического УФ-фильтра для косметических средств.



Практически полезными являются результаты Колесник И.А. по биотестированию полученных веществ. Установлено, что конъюгаты с коеновой кислотой и глицилглицином усиливают действие противоопухолевых субстанций Темобел и Доксорубин в отношении опухолей глиомы С6, что имеет большое значение для разработки препаратов с пониженными терапевтическими дозами и, как следствие, снижения побочных токсичных эффектов химиотерапии. Ряд производных ферроцена и цимантрена проявил цитостатическое действие в отношении колоректального рака (линии SW480, и COLO320), некоторые новые соединения обладали фунгицидной активностью.

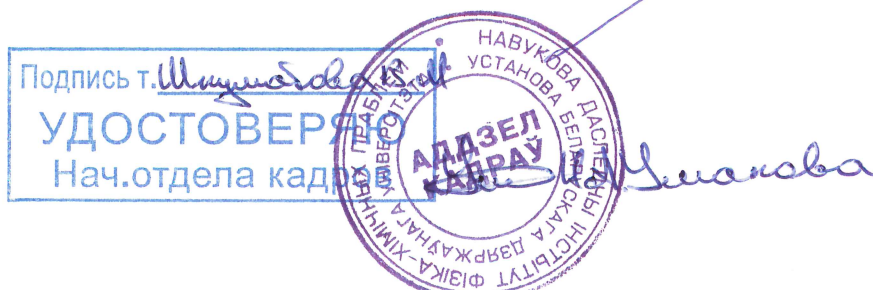
Полученные Колесник И.А. данные в полной мере опубликованы в научных изданиях и представлены на конференциях разного уровня. По результатам диссертации опубликовано 11 статей в рецензируемых профильных журналах Беларуси и за рубежом, 5 статей в сборниках трудов конференций и тезисы 5 докладов на различных научных форумах. Сделанные выводы и заключения обоснованы, достоверность результатов не вызывает сомнения.

В качестве рекомендации можно высказать пожелание об использовании молекулярного докинга в статическом и динамическом вариантах и *in silico* оценки биологической активности синтезируемых соединений, что полезно при дизайне и целенаправленном конструировании новых биоактивных производных.

Считаю, что работа Колесник Ирины Андреевны по объему выполненных исследований, научной значимости полученных результатов и возможности их практического применения полностью удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заведующий лабораторией биохимии
лекарственных препаратов НИИ ФХП БГУ,
профессор кафедры высокомолекулярных соединений
химического факультета БГУ,
член-корреспондент НАН Беларуси,
доктор биологических наук, профессор

Шкуматов В.М.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Колесник Ирины Андреевны
«Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных
производных изоксазола и изотиазола», представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Интерес к соединениям, содержащим изоксазольный и изотиазольный циклы, в первую очередь связан с широким кругом проявляемой такими соединениями биологической активности, что подтверждается их применением в медицинской химии и в создании препаратов для сельского хозяйства. Однако возрастающие темпы развития современного общества требуют от химической промышленности создание новых функциональных материалов. Это делает диссертационную работу Колесник Ирины Андреевны, посвященную разработке методов синтеза функциональных производных изотиазола и изоксазола, обладающих высоким потенциалом биологической активности, своевременной и практически важной.

В ходе диссертационного исследования Ириной Андреевной разработаны методы получения ранее не описанных производных 5-арилизоксазола и 4,5-дихлоризотиазола. В работе суммарно синтезировано несколько десятков новых органических соединений, строение которых надежно установлено комплексом физико-химических методов анализа и в том числе методом монокристалльного рентгеноструктурного анализа. Произведенное в работе сравнение химических свойств изоксазолов и изотиазолов позволило выявить общие черты и найти отличия в реакционной способности обоих гетероциклов. На мой взгляд, полученные результаты являются фундаментальной основой для направленного получения других производных изоксазола и изотиазола и вносят вклад в развитие химии гетероциклических соединений. Важно отметить, что в своей работе Колесник И. А. не ограничивается только синтетической работой, а старается максимально полно выявить практический потенциал полученных новых малых молекул. Так, стоит подчеркнуть, что Ириной Андреевной установлена способность конъюгатов изоксазола и изотиазола с коеновой кислотой и дипептидами снизить терапевтическую дозу противораковых препаратов, что важно для разработки комбинированных противоопухолевых препаратов. На мой взгляд интересным эпизодом работы можно считать изучение лигандных свойств полученных изоксазол- и изотиазол содержащих пиримидинкарбоксамидов. Диссертантом установлено, что такие соединения могут выступать тридентными лигандами и формировать биядерные комплексы палладия(II). Последние, в свою очередь, являясь гидролитически стабильными соединениями, легли в основу высокоэффективных каталитических систем палладий катализируемых реакций кросс-сочетания и реакции Хека, позволяющие производить синтез в подходящих для модификации биомолекул экологически нейтральных условиях. Наконец отмечу, что наличие у ряда синтезированных соединений фунгицидной активности в отношении грибов может послужить отправной точкой для разработки нового класса препаратов для борьбы с грибковыми болезнями растений.

Результаты работы опубликованы в международных научных журналах и апробированы автором в ходе выступлений с докладами на международных научных конференциях. Автореферат написан хорошим научным языком, обладает внутренним единством, четкой последовательностью изложения и читается с большим интересом. При прочтении автореферата возникло несколько вопросов; отмечу, что приведенные вопросы носят сугубо уточняющий характер.

1. Чем обусловлен выбор заместителей в ключевых гетероциклических фрагментах, а именно в работе изучены производные 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола?

2. Схожий вопрос связан с выбором аллиламина для получения конъюгатов – чем обусловлен выбор аллиламина и планируется ли в дальнейшем функционализация по двойной связи или, может быть, полимеризация полученных соединений?

3. При растворении изоксазол-триазольных комплексов палладия(II) в ДМФ не наблюдалось ли замещение координированной молекулы гетероцикла на молекулу растворителя?

Анализ материала диссертации, представленного в автореферате, позволяет заключить, что по актуальности темы исследования, уровню решения поставленных задач, объему экспериментальных данных, новизне и достоверности полученных результатов, а также степени обоснованности научных положений и выводов диссертация «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола» соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, соискатель Колесник Ирина Андреевна заслуживает присуждение ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Кинжалов Михаил Андреевич,

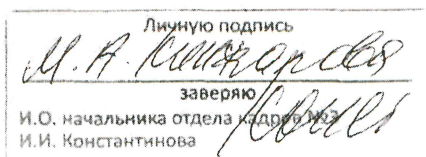
доктор химических наук (1.4.1. Неорганическая химия), доцент,

доцент Кафедры физической органической химии Института химии СПбГУ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный университет", Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, 199034.

Контактный телефон: +7 953 174 9 174, e-mail: m.kinzhalov@spbu.ru

13.02.2023



13.02.2023