ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук Астаховой Надежды Евгеньевны на тему: «Нитроизоксазолы в реакциях функционализации изоксазольного цикла и синтезе соединений с различной биологической активностью» по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия

Разработка новых путей функционализации изоксазольного цикла является актуальной научной проблемой современной органической и медицинской химии, поскольку данный *N,O*-гетероцикл широко используется в качестве ключевого фрагмента лекарственных препаратов и соединений с подтвержденной биологической активностью. **Актуальной проблемой органической и медицинской химии** является разработка новых оригинальных синтетических подходов к 5-стирилизоксазолам и (изоксазол-5-ил)енаминам, изучение их свойств и дальнейших превращений с целью получения биологически активных структур. Диссертационная работа Астаховой Н.Е. выполнена в этой области и посвящена синтезу флуорофоров на основе 5-стирилизоксазолов, содержащих макроциклических фрагмент в положении 3 или 5 гетероцикла, исследование их сенсорных свойств и потенциала применения для биовизуализации, а также разработке синтетического подхода к 4-нитро-5-цианоизоксазолам на основе (изоксазол-5-ил)енаминов, изучение их реакционной способности, направленному синтезу производных изоксазола с противораковой активностью.

Полученные автором результаты, несомненно, обладают **научной новизной, теоретической и практической значимостью.** Среди наиболее интересных результатов можно выделить следующие.

Астаховой Н.Е. **впервые** осуществлен дизайн и синтез флуорофоров на основе 5-стирилизоксазолов, содержащих макроциклические сенсорные фрагменты; изучено влияние строения макроцикла и его расположения в молекуле на сенсорные свойства. Найдено, что макроциклические 5-стирилизоксазолы демонстрируют сольватохромизм и агрегативно-индуцированную эмиссию в системе ДМСО-вода, а также связывание (на примере бычьего сывороточного альбумина) с белковыми макромолекулами с образованием флуоресцентных комплексов. Процессы агрегации и деагрегации комплексов обнаружены также в клеточных средах. Найдена **новая** реакция (4-нитроизоксазол-5-ил)енаминов с *трет*-бутилнитритом с образованием неизвестных ранее 4-нитро-5-цианоизоксазолов, на основе которой разработан общий метод их синтеза. Автором **впервые** изучены 4-нитро-5-цианоизоксазолы в реакции ароматического нуклеофильного замещения под действием *N-,O-,S*-нуклеофилов. Обнаружена дихотомия реакционной способности 4-нитро-5-цианоизоксазолов в реакциях с нуклеофилами, приводящая к образованию продуктов замещения нитрогруппы с *S*-нуклеофилами и цианогруппы с *N*-нуклеофилами; изучены механистические аспекты найденных новых реакций. Астахова Н.Е. осуществила дизайн **новых** структур для скрининга антипролиферативной активности путем замены метильной группы в положении 5 изоксазольного цикла на цианогруппу и карбоксильной группы на сульфонильный фрагмент в ряду лигандов колхицинового сайта связывания тубулина – 4-ациламино-5-метилизоксазолов. Разработаны **новые** ингибиторы транспортного белка GLUT5 на основе 4-нитроизоксазолов, осуществлен синтез и проведен первичный скрининг их активности.

Астаховой Н.Е. выполнен большой объём экспериментальной работы с использованием современных методов и приёмов синтетической химии, физических и физико-химических методов исследования структуры и свойств веществ (спектроскопия ЯМР с привлечением двумерных экспериментов, масс-спектрометрия (HRMS-ESI, MALDI), элементный анализ и рентгеноструктурный анализ, спектрофотометрия, спектрофлуориметрия, время-разрешенная флуоресцентная спектроскопия, МТТ-тест), что в сочетании с высоким уровнем обсуждения полученных результатов не оставляет сомнений в их достоверности, а также обоснованности сделанных на их основе научных положений и выводов.

Результаты диссертации нашли отражение в **11 публикациях, среди которых 6 статей** в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук, и 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РНФ.

По автореферату диссертации имеется вопрос, не влияющий на общую положительную оценку работы. На страницах 19 и 20 (Заключение и выводы) говорится об обосновании региохимии продуктов S_NAr квантово-химическими расчетами, однако какие-либо сведения о них в автореферате отсутствуют. С чем это связано?

Представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод о том, что диссертация Астаховой Надежды Евгеньевны «Нитроизоксазолы в реакциях функционализации изоксазольного цикла и синтезе соединений с различной биологической активностью» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного типа. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным п.2. Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Автор диссертационной работы Астахова Надежда Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия.

Профессор кафедры физической химии
Химического института им. А.М. Бутлерова
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
доктор химических наук, профессор Верещагина Яна Александровна

17.03.2026 г.

Почтовый адрес:
КФУ, Химический институт им. А.М. Бутлерова, ул. Кремлевская, 18, г. Казань, 420008.
Тел. (843)2337606; e-mail: jveresch@kpfu.ru