

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации ШАКИРОВА АДЕЛЯ МАРАТОВИЧА
«СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ФОСФОНАМИДОВ И
АМИНОФОСФОНАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-
ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Работа Шакирова А.М. посвящена созданию новых биологически активных соединений, проявляющих противоопухолевую и антимикробную активности, путем объединения в одной молекуле фосфорильных групп, пространственно-затрудненных фенолов и азотсодержащих органических соединений. Существующие противоопухолевые и антибактериальные препараты зачастую имеют недостаточную селективность, заметную токсичность, при этом бактерии могут приобретать устойчивость к этим препаратам. Поэтому создание биологически активных соединений, обладающих высокой эффективностью при низкой токсичности остается актуальной задачей органической и медицинской химии.

Известен ряд противоопухолевых и антимикробных препаратов, ориентированных на окислительно-восстановительный гомеостаз и направленных на ингибирование повреждения клеток, опосредованных АФК. Важным классом таких соединений являются пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ), замедляющие процессы пероксидного окисления липидов, способные снижать окислительный стресс организма. С другой стороны, присутствие фосфорсодержащего фрагмента в молекуле может приводить к появлению новых типов биологической активности, а также способствовать транспорту таких молекул через клеточные мембраны. Этим определяется **высокая актуальность настоящего исследования.**

Шакирову А.М. удалось успешно решить все задачи исследования. Осуществлен синтез новых фосфонамидов по реакции нуклеофильного замещения 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метил-ен-гидроксibenзилхлорфосфонатов с N-нуклеофилами, содержащими ацетальные, алифатические, N-гетероциклические фрагменты. Впервые получены фосфонамиды, содержащие ПЗФ и терминальные диметиламинные фрагменты, а также α -аминофосфонаты, содержащие ацетальные или гетероциклические фрагменты.

Особо следует отметить разработанный автором оригинальный метод нуклеофильного 1,6-присоединения N-нуклеофилов к (3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метилфосфонатам путем нуклеофильного замещения атома хлора у метил (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфонатов.

Помимо значительной **научной новизны**, работа Шакирова А.М. обладает **высокой практической значимостью**, им разработаны удобные препаративные методы синтеза новых производных фосфонамидов и аминоксифонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, всего синтезировано **89** новых соединений. Установлено, что фосфонамиды, в структуре которых находятся аммониевые фрагменты, проявляют высокую антибактериальную активность и наилучшую цитотоксичность *in vitro* в отношении опухолевых линий HuTu-80 ($IC_{50} = 3.1 \mu M$), сопоставимые с

цитотоксичностью препарата сравнения Сорафениб, однако, обладают меньшей токсичностью и более селективным действием на нормальные клетки печени Chang liver и WI38. Аминофосфонаты, в структуру которых входят ацетальный и ПЗФ-фрагменты, проявили высокую активность относительно опухолевых клеток HuTu -80 со значением IC_{50} 11.8 μ М. Выявлено соединение с активностью в отношении клеточной линии HuTu80- IC_{50} 3.8 μ М с высоким индексом селективности $SI=22$.

В целом, работа является законченной и выполнена автором самостоятельно на высоком научном уровне. Привлечение современных физико-химических методов исследования обеспечивает полную достоверность полученных автором данных. Работа хорошо апробирована – ее результаты доложены на профильных российских и международных конференциях и опубликованы в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Заключение. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Шакирова Аделя Маратовича «Синтез и свойства новых фосфонамидов и аминофосфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, согласно пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции). Автор диссертационной работы Шакиров Адель Маратович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Кандидат химических наук по специальности
02.00.03 (1.4.3.) – Органическая химия,
ведущий научный сотрудник лаборатории
гетероциклических соединений
ИОС УрО РАН, доцент

Русинов Геннадий Леонидович

Почтовый адрес: 620108, г. Екатеринбург,
ул. С. Ковалевской, д. 22 / ул. Академическая 20

Телефон: +7-912-241-8857, адрес электронной почты: rusinov@ios.uran.ru

Наименование организации: федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук

Подпись в.н.с., к.х.н. Русинова Г.Л. заверяю:
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.



Красникова О.В.
28.10.2024 г.

Вход. № 05-8186
« 19 » 11 2024 г.
подпись