

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по научной
деятельности ФГАОУ ВО «Казанский
(Приволжский) федеральный университет»,
профессор



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию **Сенниковой Валерии Викторовны**,
выполненной на тему **«2Н-1,2-Бензоксафосфинины в синтезе новых
фосфорсодержащих полициклических структур и фосфанеофлавоноидов»** на
соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Эффективное создание разнообразных гетероциклических структур из более простых исходных материалов является важным направлением в области современного органического синтеза. Реакции циклоприсоединения являются эффективным методом получения различных гетероциклов. В этом классе реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нашла широкое применение как высокопродуктивный и эффективный регио- и стереоконтролируемый метод синтеза природных продуктов и биологически активных молекул. Фосфорсодержащие гетероциклы привлекают заметное внимание химиков-синтетиков благодаря их широкому применению в медицинской химии, органическом синтезе, сельском хозяйстве и материаловедении. В частности, фосфакумарины и фосфафлавоноиды, фосфорные аналоги кумарина и флавоноидов, проявляют интересную биологическую активность и могут служить в качестве новых фармацевтических препаратов. Однако основной проблемой для развития этого направления является отсутствие разработанных методов синтеза производных фосфакумаринов и

фосфанеофлавоноидов. Развитие новых методов синтеза указанных выше структур является важным и актуальным и позволит существенно расширить их библиотеку и исследовать биологическую активность с целью выявления перспективных структур-лидеров.

Таким образом, диссертационная работа Сенниковой Валерии Викторовны, посвящённая синтезу новых полициклических азот-, фосфорсодержащих структур, фосфанеофлавоноидов, на платформе 2Н-1,2-бензоксафосфининов и изучении их противоопухолевой активности, безусловно, является *актуальной*.

Диссертационная работа построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, в котором сформулированы основные выводы по проделанной работе, и библиографии. Работа изложена на 152 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы включает 154 наименования.

В введении автором аргументировано обоснованы актуальность темы диссертации и степень её разработанности, сформулированы цель исследования и вытекающие из неё решаемые задачи, также приведены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, оценка степени достоверности полученных результатов, сведения об их апробации, список публикаций, а также описана структура и объём диссертации.

В первой главе, литературном обзоре, по теме «Получение и свойства кумаринов, флавоноидов, а также их Р-содержащих аналогов», диссертант обобщает информацию по основным методам синтеза и исследованию химических свойств кумаринов, флавоноидов и их фосфорсодержащих структурных аналогов. Диссертант показал, что практически нет данных о реакциях, протекающих с участием эндоциклической углерод-углерод двойной связи. В связи с чем предстояло изучить реакционную способность фосфининов в реакциях диполярного циклоприсоединения, с различными 1,3-диполями, с фенолами, в том числе содержащими функциональные заместители в ароматическом ядре, позволяющие получать новые полициклические фосфорсодержащие соединения, фосфанеофлавоноиды, каркасные фосфонаты несимметричного типа и исследовать их биологическую активность.

Вышеуказанное несомненно аргументирует актуальность выбранного диссидентом направления. Следует отметить, что структура литературного обзора

облегчает чтение и оценку основной главы диссертации, помогает понять формулирование целей исследования, мотивацию выбранных направлений приложения усилий, степень новизны предлагаемых решений. Обзор завершается постановкой задачи, демонстрирующей оригинальность выбранного диссертантом подхода и перспективность данного исследования.

Во второй главе представлены результаты собственных исследований, посвящённых синтезу полициклических азот-, фосфорсодержащих структур, фосфанеофлавоноидов, на платформе 2Н-1,2-бензоксафосфининов и результаты изучения противоопухолевой активности.

Третья глава содержит описание проведённых экспериментов. В описаниях методик представлены структурные формулы синтезированных соединений, что позволяет легко оценить соответствие спектральных характеристик данным структурам. Это является также несомненным достоинством работы.

Целью диссертационной работы Сенниковой Валерии Викторовны являлся синтез новых полициклических азот-, фосфорсодержащих структур, фосфанеофлавоноидов, на платформе 2Н-1,2-бензоксафосфининов и изучение их противоопухолевой активности. Результаты диссертационной работы Сенниковой Валерии Викторовны обладают научной новизной, имеют высокую теоретическую значимость и открывают перспективы для дальнейшего развития данного направления. Автором впервые показано, что 2Н-1,2-бензоксафосфинины вступают в реакцию [3+2] циклоприсоединения с участием различных 1,3-диполей (нитроном, азометинилидами) с образованием новых азот-, фосфорсодержащих полициклических структур со спирросочленением. Показана высокая стереоселективность реакции. Впервые был изучен профиль реакции [3+2] циклоприсоединения фосфакумаринов с азометинилидами с использованием квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности (DFT), и было показано, что регио- и диастереоселективность реакции обусловлена более быстрым образованием одного из изомеров, являющегося продуктом кинетического контроля. В ходе проведения оригинальной реакции 2Н-1,2-бензоксафосфининов с различными фенолами в трифтормукусной кислоте автором синтезированы новые функционализированные фосфанеофлавоноиды, содержащие в своей структуре атомы галогенов, кислотную и карбонильную группы, алифатические радикалы. Впервые по реакции Манниха получены новые аминометилированные

производные фосфанеофлавоноидов. Найдено, что в зависимости от природы амина и фосфанеофлавоноида образуются продукты, содержащие в структуре одну или две аминометильные группы. Впервые получены дибромсодержащие производные фосфанеофлавоноидов в результате исчерпывающего бромирования фосфанеофлавоноидов элементным бромом. В ходе исследований автором получены новые каркасные фосфонаты несимметричного типа, содержащие терминальные функциональные группы: атомы галогенов, кислотную, карбонильную группу, алифатические радикалы.

Полученные в диссертации результаты представляют интерес не только в теоретическом плане, но и в практическом. В результате тестирования цитотоксичности некоторых из синтезированных соединений показано, что фосфорсодержащие полициклические соединения проявляют высокую противоопухолевую активность в отношении ряда клеточных линий (MCF-7, НиТи 80, M-HeLa). Среди всех исследуемых соединений было выявлено соединение-лидер 6а. Его цитотоксичность против НиТи 80 примерно в 2.6 раза выше препарата сравнения, а по отношению к здоровым клеткам печени человека – более чем в 10 раз ниже.

В связи с чем, можно однозначно утверждать, что диссертационная работа обладает высокой степенью ***новизны и практической значимости***.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Результаты проведённых исследований представляются ***достоверными***, поскольку все соединения выделялись препаративно, их структура и чистота (либо состав, в случае смеси изомеров) убедительно доказаны при помощи спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C (включая разнообразные спектральные корреляции), ИК спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI TOF и ESI), данных элементного и рентгеноструктурного анализа. Выводы отражают основные результаты проведённого исследования.

Диссертационная работа Сенниковой Валерии Викторовны «2Н-1,2-Бензоксаfosфинины в синтезе новых фосфорсодержащих полициклических структур и фосфанеофлавоноидов» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Работа хорошо апробирована – материалы диссертации докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня, в результате чего опубликовано 5 тезисов докладов. Основное содержание диссертации изложено в 2 статьях в изданиях, рекомендованных

для размещения материалов диссертаций ВАК. Автореферат диссертации, опубликованные статьи и тезисы докладов достаточно полно отражают содержание работы. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Полученные в диссертации результаты представляют научно-практический интерес и могут быть использованы в научных исследованиях в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институте химии растворов им. Г.А. Крестова РАН и других ведущих научно-исследовательских коллективах, занимающихся синтезом органических соединений.

По работе имеются некоторые замечания и вопросы, которые не носят принципиального характера, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

Вопросы к оформлению:

1. По какому принципу графический материал в диссертации классифицировался на Схемы или рисунки? Например, и рис. 1.5 и рис. 1.6 смело можно назвать схемами, как например, Схему 1.7.

2. Излишним, на наш взгляд, является полное дублирование описания спектров в тексте и экспериментальной части, например, соединений 7, 10^a и др. Это является обоснованным, если проводится анализ спектра, который позволяет выявить особенности в строении и делаются заключения. В случае большинства спектров ЯМР в данной работе описание спектров носит констатирующий характер.

3. Некорректно округлять один и тот же параметр до разной значащей цифры. Например, константа спин-спинового взаимодействия в ЯМР ¹H спектрах округляется то до сотых, то до десятых соединение (соединения 5 и 7, 10^b и др.)

Вопросы по существу:

1. Данные масс-спектра соединения 40^b в экспериментальной части некорректны: Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z) 476 [M]⁺, 498 [M+Na]⁺. Должно быть 476 [M+H]⁺?

2. Описание спектра соединения 7, в частности приписание расположения метильных групп, не соответствует описанию спектра в экспериментальной части. Так,

положение метильной группы при атоме азота: на рис. 2.1 химсдвиг протонов указан при 2.27, тогда как в экспериментальной части - при 2.36, что должно быть больше похоже на истину. Кроме того, интересно мнение доктора о положении химсдвигов протонов метильных групп при ароматическом кольце в положении 7 и 9. Какие величины соответствуют этим группам и почему?

3. Согласно схеме 2.4 и тексту диссертации на стр. 44, соединения **10а-г** были получены с выходом 10-65%, тогда как в экспериментальной части на стр. 112-114 выходы этих соединений варьируются в пределах 25-53%. Какие действительно выходы у этих соединений и как замена заместителей при ароматическом кольце влияет на выход целевого продукта? Есть ли в этом ряду закономерность?

4. Раздел 2.1.4, первое предложение: «Для исследования влияния атома фосфора в пироновом кольце диполярофилла, была проведена реакция 4-гидроксикумарина **14** с 1,3-диполем на основе нингидрина и саркозина». В чем заключается влияние фосфора? В этом разделе полностью отсутствует информация о соединениях, содержащих эти атомы и нет каких-либо выводов на этот тезис.

5. Стр 62 – был описан синтез галогенсодержащих фосфанофлавоноидов, однако нет никаких выводов, хотя бы относительно влияния типа галогена на скорость реакции, выход реакции и т.д. чем обусловлен больший выход продукта именно с атомом брома?

6. Стоит отметить, что глава «Обсуждение результатов» скорее представлена в большей степени как просто результаты. В работе крайне недостаточно обсуждения полученных доктором данных, выявления закономерностей, влияния различных факторов на выход реакции, скорости реакции, регио- и стереоселективность и т.д. К сожалению, об этом можно узнать лишь в заключении.

Однако, высказанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают высокой теоретической и практической ценности выполненной работы.

Таким образом, диссертационная работа Сенниковой Валерии Викторовны «2Н-1,2-Бензоксаффинины в синтезе новых фосфорсодержащих полициклических структур и фосфанофлавоноидов» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, безусловно, удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в действующей редакции), а также соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и по п.7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

В работе Сенниковой Валерии Викторовны решена важная для органической химии задача по разработке эффективных методов синтеза новых полициклических фосфорсодержащих соединений со спироисочленением, основанных на реакции [2+3] циклоприсоединения 2Н-1,2-бензоксафосфининов с 1,3-диполями (нитроном, азометинлидами), синтеза функциональнозамещённых фосфанефлавоноидов и синтеза новых каркасных фосфонатов несимметричного типа на базе замещённых фосфанефлавоноидов путем внутримолекулярной циклизации, представляющих интерес с точки зрения их потенциальной биологической активности.

Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, а её автор – Сенникова Валерия Викторовна – заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовил доцент кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», кандидат химических наук по специальности 02.00.04 (1.4.4.) Физическая химия,

29.08.2023

Якимова Людмила Сергеевна

Отзыв на диссертацию Сенниковой Валерии Викторовны заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», протокол заседания № 1 от 29.08.2023 г.

Заведующий кафедрой органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный

университет», доктор химических наук по специальности 02.00.03 (1.4.3.)
Органическая химия,

Стойков Стойков Иван Иванович

Почтовый адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Телефон: +7 (843)233-71-09

Электронная почта: public.mail@kpfu.ru

Наименование организации
полное (сокращённое): Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Казанский (Приволжский) федеральный
университет» (ФГАОУ ВО «К(П)ФУ»)



Вход. № 05-4726
«18» 09 2023 г.
подпись *И.И. Стойков*