

ОТЗЫВ

официального оппонента Иевлева Михаила Юрьевича
на диссертацию Сенниковой Валерии Викторовны на тему «2Н-1,2-
бензоксафосфинины в синтезе новых фосфорсодержащих
полициклических структур и фосфанефлавонOIDов», представленную на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.
Органическая химия.

Среди всего многообразия органических веществ фосфорсодержащие соединения всегда привлекали пристальное внимание исследователей ввиду своей распространенности в биологических объектах и потенциала использования в качестве лекарственных препаратов. Работа Сенниковой Валерии Викторовны посвящена синтезу новых фосфорорганических полицециклических структур и гетероаналогов 4-фенилхромена, так называемых фосфанефлавонOIDов. *Избранная тема является актуальной*, так как развитие новых методов синтеза данных производных позволит существенно расширить их многообразие, а также исследовать биологическую активность с целью выявления кандидатов в новые эффективные фармацевтические субстанции.

До рецензируемого исследования сведения о химических свойствах соединений фосфахроменового ряда были достаточно разрозненны. Отдельные более ранние работы авторского коллектива сотрудников лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова, обособленного структурного подразделения ФГБУН ФИЦ КазНЦ РАН, посвященные реакциям фосфининов с фенолами, не позволяли создать целостную картину о реакционной способности указанного ряда соединений. Кроме того, в литературе практически отсутствовали сведения о биологической активности фосфакумаринов и фосфанефлавонOIDов. Таким образом необходимость проведения исследований в выбранном соискателем направлении является вполне *обоснованной*, а положения, выносимые на защиту – *новыми и*

значимыми, так как позволяют пролить свет на малоизученную группу полициклических фосфорсодержащих структур.

Работа изложена в классическом стиле, состоит из введения, трёх глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть) и заключения. Все разделы отличаются аккуратностью оформления, а также доступным и последовательным изложением материала. Текст диссертации представлен на 152 страницах и содержит 154 литературных источника, 4 таблицы, а также большое количество наглядных иллюстраций (51 рисунок и 62 схемы).

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор, посвященный известным методам получения и модификации кумаринов, флавоноидов, а также их фосфорсодержащих аналогов. Проведенный соискателем анализ литературы выявил, что наличие двойной связи в структуре производных хромена открывает возможность для их использования в качестве диполярофилов в многокомпонентных реакциях циклоприсоединения, причем данный подход ранее не использовался на фосфакумаринах. Автором также весьма верно подмечено, что наличие ароматических колец в исследуемых структурах позволяет осуществлять их направленную функционализацию, например, с помощью реакций электрофильтного замещения, а присутствие фосфонатной группы обуславливает возможность получения на ее основе новых классов соединений. Все вышеизложенное демонстрирует, что выбор в качестве объектов исследования данной диссертационной работы производных 2Н-1,2-бензоксаффинина является крайне удачным и перспективным, так как полученные на их основе новые соединения будут интересны не только с теоретической, но и с практической точки зрения, ввиду ожидаемой биологической активности.

Вторая глава диссертации содержит обсуждение результатов, полученных непосредственно соискателем в ходе своей экспериментальной работы. Первый достаточно объемный раздел посвящен реакциям 1,3-диполярного

циклоприсоединения с участием различных оксафосфининов. Стоит отметить, что превращения данного типа являются достаточно широко изученным только на примере классических бесфосфорных кумаринов, а на платформу исследуемых в работе 2Н-1,2-бензоксафосфининов они перенесены Сенниковой В.В. впервые. В первую очередь данная реакция была апробирована на нитроне, полученном из *n*-хлорбензальдегида и *N*-метилгидроксиламина. После чего аналогичный подход удалось распространить и на другие 1,3-диполи – образующиеся *in situ* азометинилиды аминокислот (саркозина и *L*-пролина) и нингидрина, и выделить новые спироциклические фосфонаты. Стоит отдельно отметить стремление автора объяснить все особенности успешно реализованного им взаимодействия. Так, путем вовлечения в аналогичную реакцию 4-гидроксикумарина Сенниковой В.В. удалось выявить, что на структуру продукта циклоприсоединения ключевое влияние оказывает именно наличие атома фосфора в субстрате. Установлено, что менее реакционноспособный бесфосфорный диполярофил склонен к альтернативным превращениям и образует спиросоединения иного строения. Кроме того, с помощью квантово-химических расчетов автору также удалось логично объяснить и выявленную диастереоселективность реакции 2Н-1,2-бензоксафосфининов с азометинилидами. Оказалось, что изомер, получаемый в результате синтеза, является продуктом кинетического контроля реакции. Все это демонстрирует скрупулёзность соискателя в исследуемом вопросе и несомненно положительно характеризует её как квалифицированного исследователя.

Следующий раздел обсуждения результатов посвящен реакциям trimetilзамещенного фосфинина с соединениями резорцинового ряда. В нем соискатель описывает ряд интересных, реализованных им превращений, в результате которых удалось выделить неописанные ранее фосфанофлавоноиды. Данное направление исследований интересно тем, что наличие фенольного фрагмента в полученных структурах сохраняет возможность для их дальнейшей модификации путём введения в ароматическое

ядро различных функциональных групп, что и было осуществлено автором на последующих этапах работы и описано в следующих разделах второй главы. Так, Сенниковой В.В. удалось вовлечь полученные фосфанеофлавонOIDы в реакцию Манниха с параформом и морфолином, успешно бромировать субстраты с образованием соответствующих моно- и дигалогенпроизводных, а также получить необычные каркасные фосфонаты симметричного и несимметричного типа. Все это позволило соискателю создать достаточно обширную библиотеку неизвестных ранее органических соединений, которые могут обладать биологической активностью ввиду их близкой структурной аналогии с природными неофлаванами.

Именно изучению биологической активности посвящен заключительный раздел обсуждения результатов, в котором приводятся результаты испытаний цитотоксичности некоторых полученных соединений на клеточных линиях аденокарциномы протоков молочной железы человека (МСР-7), карциномы шейки матки человека (M-HeLa) и аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80). Среди всех протестированных соединений был выявлен лидер – спироциклический аддукт реакции trimetilfosfinina с азометинилидом на основе саркозина и нингидрина, который оказался в 2.6 раза эффективнее против линии HuTu 80, а также более чем в 10 раз менее токсичен отношению к здоровым клеткам печени человека, чем препарат сравнения (5-фторурацил). Для данного соединения были также проведены дополнительные исследования, включающие анализ клеточного цикла, с целью установить механизм противоопухолевого действия, что также очень гармонично и целостно укладывается в концепцию диссертационного исследования.

Третья глава работы включает в себя протоколы синтетических операций, а также спектральные данные, комплексно подтверждающие структуру всех полученных соединений. Повсеместное и грамотное использование современных физических методов исследования – ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P . (в том числе двумерной), масс-

спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа, не позволяет усомниться в *достоверности* полученных соискателем результатов. Все разработанные и реализованные методики синтеза описаны достаточно подробно и при необходимости легко воспроизводимы.

В заключении диссертации соискателем сформулированы семь выводов, которые с учетом проведенной столь объемной синтетической и аналитической работы, безусловно, являются *обоснованными*, а вся совокупность полученных диссидентом результатов, несомненно, обладает *высокой значимостью для современной химической науки и практики*.

Основные результаты исследования прошли апробацию и опубликованы в виде двух статей в рецензируемых научных журналах («International Journal of Molecular Sciences» и «Журнал общей химии»), реферируемых современными базами данных (РИНЦ, WoS, Scopus) и рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, а также в виде пяти тезисов докладов конференций различного уровня. *Содержание автореферата и всех опубликованных работ полностью соответствует материалу диссертации* и раскрывает важнейшие аспекты проведенной работы.

Диссертационное исследование Сенниковой Валерии Викторовны вызывает исключительно положительные впечатления, тем не менее, при прочтении возникают небольшие замечания, а отдельные моменты определенно нуждаются в дополнительных комментариях и разъяснениях от соискателя:

1. На стр. 48 в тексте диссертации, более корректно было бы указать, что на рисунке 2.6 приведена геометрия гидрохлорида соединения **10a** (на стр. 7 в автореферате, рис. 2, соединение **6a**). Кроме того, возникает вопрос, как проводилось выращивание данного монокристалла? Аналогичный вопрос также по соединению **10b** (стр. 50, рис. 2.7), которое сокристаллизовалось с ионами магния(II). Откуда берутся все эти дополнительные ионы?

2. Формулы соединений **21a,b** (стр. 61, схема 2.8) и соединений **25a-b** (стр. 66, схема 2.10) приведены с ошибкой: присутствует лишняя двойная связь в гетероциклическом фрагменте. Причем в экспериментальной части, а также

на соответствующих копиях ЯМР-спектров (рис. 2.14-2.15, стр.64-65 и рис. 2.17-2.18, стр. 68-69) формулы правильные. Кроме того, рис. 2.16 находится не по порядку (на стр. 62), т.е. раньше, чем рис. 2.14 (на стр. 64). Также, в качестве общего замечания по разделу 2.2 стоит отметить, что схемы 2.8, 2.9 и 2.10 являются однотипными, как по условиям синтеза, так и по взаимодействующим реагентам, поэтому данные схемы стоило объединить в одну.

3. Чем обусловлен выбор препарата сравнения (5-фторурацила) для оценки результатов испытания цитотоксичности синтезированных соединений? На мой взгляд, ввиду определенных структурных аналогий с исследуемыми в работе соединениями более логичным бы выглядело их сравнение с доксорубицином, в составе которого есть как пирановый, так и фенольный фрагменты, или с циклофосфамидом, в структуре которого присутствует весьма схожий шестичленный *O*-, *P*-гетероцикл.

4. В экспериментальной части на стр. 108 при описании использованных приборов вероятнее всего имелись ввиду *импульсные* спектрометры ЯМР, а не «импульсивные». Также на стр. 110 в тексте методики синтеза соединения 5д присутствует на мой взгляд слишком разговорное выражение «выпавший осадок отфильтровали на шотте», а на стр. 111 тривиальное название реагента «гидроксиметиламин» несколько вводит в заблуждение, т.к. на самом деле автором подразумевается *N*-метилгидроксиламин.

5. Названия и формулы соединений 10-13 в экспериментальной части (стр. 112-116) приводятся только для одного энантиомера с указанием абсолютной *S*-конфигурации обоих асимметрических атомов углерода. Хотя в разделе, посвященном изучению 1,3-диполярного циклоприсоединения на основании квантово-химических расчетов (на стр. 60) был сделан вывод о том, что реакция протекает диастереоселективно, но не энантиоселективно, т.е. возможно образование двух энантиомеров продукта (*RR/SS*). Кроме того, в названиях указанных соединений также приписывается абсолютная *R*-конфигурация атому фосфора, хотя ввиду возможной прототропии $\text{HO}-\text{P}=\text{O}$

фрагмента конфигурация данного хирального центра не так однозначна. Контролировалась ли оптическая чистота полученных соединений?

6. Для облегчения восприятия в экспериментальной части при описании масс-спектров всех соединений, содержащих атомы хлора и/или брома, следовало указывать для иона с каким изотопом (^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br) приводится численное значение m/z . Кроме того, на стр. 129 для соединения 366 m/z 418 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ не соответствует ожидаемому m/z 417 для иона $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{Na}]^+$ или m/z 419 для иона $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{Na}]^+$. Почему в данном случае приведено усредненное значение?

Несмотря на все замечания, диссертация Сенниковой Валерии Викторовны безусловно является *завершенной* научно-исследовательской квалификационной работой на актуальную тему, связанную с синтезом новых фосфорсодержащих органических соединений.

Работа *соответствует паспорту* заявленной специальности ВАК 1.4.3. Органическая химия (химические науки), а именно п.1. «Выделение и очистка новых соединений», п.3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Полученные соискателем результаты являются *решением важной задачи современной синтетической органической химии*, связанной с разработкой новых методов синтеза труднодоступных гетероциклических соединений, в том числе каркасных и спироциклических, которые помимо собственной теоретической значимости являются перспективными с точки зрения потенциальной биологической активности. Результаты синтетической работы могут быть использованы в образовательных и научных учреждениях Российской Федерации и за рубежом, преимущественно коллективами, специализирующимися на исследовании фосфорорганических соединений, а результаты испытаний цитотоксичности могут быть интересны профильным учреждениям, занимающимся разработкой новых фармпрепаратов.

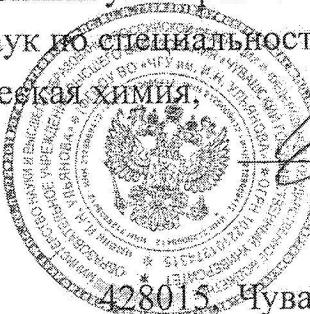
В связи с вышеизложенным считаю, что по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная научно-

квалификационная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, в действующей редакции), а её автор, Сенникова Валерия Викторовна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв составил:

доцент кафедры органической и фармацевтической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
кандидат химических наук по специальности
02.00.03 (1.4.3) Органическая химия,

«21» августа 2023 года



Иевлев Михаил Юрьевич

Почтовый адрес:

428015 Чувашская Республика, г. Чебоксары,
Московский пр-т, д. 15

Телефон:

+7 (8352) 45-24-68

Адрес электронной почты:

hiliam@bk.ru

Наименование организации. полное (сокращенное): федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»)

Вход. № 05-2713
«08» 09 2023 г.
подпись Валерия Сенникова

Подпись руки	<i>Михаил М.Ю.</i>	
заверяю		
Начальник отдела делопроизводства		
ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»		
21	08	20 23 г.
		И.А. Гордеева