

УТВЕРЖДАЮ

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

 Д.А. Татарский
" 13 " ноября 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Смаилова Атабека Кадирбаевича на тему
“Синтез новых типов каркасных фосфонатов и диарилэтилфосфонатов
взаимодействием 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-
триметилбензо[e][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными С-нуклеофилами”,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность работы.

Фосфорорганические каркасные соединения привлекают большое внимание исследователей благодаря их широкому применению в медицинской химии, органическом синтезе, сельском хозяйстве и материаловедении. Интерес обусловлен в первую очередь возможностью их использования в качестве комплексообразователей, лигандов в металлокомплексном катализе, органокатализе, а также в качестве лекарственных средств, поскольку фосфорорганические соединения обладают широким спектром биологической активности. Производные четырехкоординированного атома фосфора являются наиболее перспективными для синтеза пространственно-ориентированных каркасных структур. Эти соединения представляют значительный интерес благодаря своим уникальным свойствам для создания инновационных материалов нового поколения.

Ранее был разработан синтетический подход к получению новых каркасных фосфонатов, реакция Фриделя-Крафтса – фосфоралкилирование 2-этоксивинилдихлорфосфонатом резорцина и его производных. Однако главным недостатком синтезированных каркасных фосфонатов является отсутствие на периферии реакционноспособных функциональных групп, что не позволяет осуществлять целенаправленный синтез биологически активных веществ. Развитие новых методов синтеза указанных выше структур с наличием реакционноспособных функциональных групп, ковалентно связанных с ароматическим ядром, является

важным и актуальным и позволит существенно расширить их библиотеку и создать новые биологически активные вещества.

Таким образом, разработка и исследование новых подходов к синтезу фосфорорганических каркасных соединений, содержащих в своей структуре функционально замещенные группы, является актуальным и востребованным направлением развития современной органической химии. Более того, анализ биологической активности полученных автором фосфонатов позволит определить наиболее перспективные кандидаты для создания лекарственных препаратов.

Целью диссертационной работы является синтез новых типов каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения, диарилэтилфосфонатов взаимодействием 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными С-нуклеофилами в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя.

Диссертация построена традиционно и включает введение, три главы, а именно, литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), список сокращений и условных обозначений, заключение, список литературы из 126 наименований. Диссертационная работа изложена на 153 страницах печатного текста и содержит 4 таблицы, 90 схем, 62 рисунка.

Первая глава посвящена обзору литературных данных и отражает современные тенденции развития реакции Фриделя-Крафтса в органической химии. Особое внимание уделяется алкилированию аренов, включая синтез алкилбензолов, алкилирование фенолов и нафтолов, а также фосфоралкилирование ароматических углеводородов. Представлены различные методы ацилирования (гетеро)ароматических соединений. Кроме того, описаны внутримолекулярные реакции Фриделя-Крафтса, которые позволяют получать сложные циклические структуры, перспективные с точки зрения использования в фармацевтической, агрохимической и других отраслях промышленности.

Обсуждение результатов собственных исследований приведено во второй главе. Автором осуществлен синтез новых типов каркасных фосфонатов и диарилэтилфосфонатов реакциями фосфоралкилирования различных С-нуклеофилов 2-этоксивинилдихлорфосфонатом, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксидом. Первоначально было изучено влияние трифторуксусной кислоты на протекание реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, содержащими на периферии

молекулы алкильные, альдегидные, карбоксильные, сульфонильные, галогенметильные группы, атомы хлора, брома, а также с иными ароматическими соединениями. На втором этапе работы была изучена реакция 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами и ароматическими углеводородами, в том числе исследовано влияние трифторуксусной кислоты. Поскольку флавоноиды обладают высокой биологической активностью, далее проведен синтез гидразонов на основе функционализированных фосфанофлавоноидов, содержащих альдегидную группу. Изучены реакции полученных симметричных каркасных фосфонатов, содержащих терминальные галогенметильные группы, с трифенилфосфином с целью получения новых типов фосфониевых структур. Найдена новая каталитическая система, состоящая из двух Бренстедовских кислот: трифторуксусной и винилфосфоновой, позволяющая реализовать фосфоралкилирование даже слабых ароматических нуклеофилов (ароматических углеводородов) при комнатной температуре, что вносит существенный вклад в дальнейшее развитие реакции Фриделя-Крафтса. Полученные соединения надежно охарактеризованы комплексом физических методов исследования. Проведен скрининг антимикробной активности и цитотоксичности полученных соединений в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий. Выявлены наиболее перспективные соединения.

Экспериментальная часть работы, включающая физико-химические методы исследования, синтез новых соединений, а также их спектральные характеристики, изложены в третьей главе диссертации.

В качестве наиболее значимых и интересных результатов проведенного автором исследования можно выделить следующие: впервые показано, что использование трифторуксусной кислоты в качестве среды и растворителя в реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими акцепторные группы (карбонильную, карбоксильную, сульфатную, хлор(бром)ацетамидную), приводит к образованию новых функционально замещенных каркасных фосфонатов симметричного строения. При изучении реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с гетероциклическими соединениями и ароматическими углеводородами установлено, что в зависимости от природы субстрата образуются либо диарилфосфоновые кислоты, либо арилвинилфосфоновая кислота. Разработан оригинальный одностадийный метод синтеза новых фосфанофлавоноидов, основанный на использовании трифторуксусной кислоты в качестве среды и растворителя в реакции 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинина 2-оксида с некоторыми

фенолами. Получены новые гидразоны взаимодействием фосфанофлавоноида или несимметричного каркасного фосфоната, содержащих альдегидную группу, с различными производными гидразина. Установлено, что тестируемые соединения показали умеренную активность в отношении раковых клеток, среди которых наиболее значимые результаты показал симметричный каркасный фосфонат на основе 2-хлор-N-(3-гидроксифенил)ацетамида. Полученные результаты могут быть использованы в будущем для разработки новых эффективных и малотоксичных лекарственных (противоопухолевых) препаратов.

Для установления структуры и состава новых соединений использовались методы спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI и ESI), элементного и рентгеноструктурного анализа. Применение широкого спектра разнообразного оборудования обеспечило надежность и достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа обладает высокой степенью новизны и практической значимости.

Новизна работы заключается в синтезе (1) новых функционально замещенных каркасных фосфонатов симметричного строения; (2) диарилфосфоновых и диарилэтилфосфониевых кислот, фосфанофлавоноидов; (3) ранее неизвестных гидразонов в результате реакции фосфанофлавоноида или несимметричного каркасного фосфоната, содержащих альдегидную группу, с различными соединениями, содержащими гидразиновый фрагмент (фенилгидразином, бензоилгидразидом, изониазидом, гидразидом никотиновой кислоты); (4) проведении скрининга цитотоксичности полученных соединений в отношении опухолевых и здоровых клеточных линий; (5) изучении антимикробной активности *in vitro* синтезированных соединений; и (6) выявлении соединения-лидера, цитотоксичность которого в отношении клеточной линии M-Hela в 2 раза превосходит по активности препарат сравнения Сорафениб.

Практическая значимость работы заключается в разработке метода фосфоралкилирования 2-этоксивинилдихлорфосфонатом, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[e][1,2]оксафосфинин 2-оксидом различных C-нуклеофилов, реализуемого в присутствии трифторуксусной кислоты, которая используется в качестве растворителя и катализатора. Предложенный метод позволяет получать широкий ряд новых типов каркасных фосфонатов, фосфанофлавоноидов, содержащих на периферии функциональные группы, а также диарилэтилфосфоновых кислот. Показано, что ряд синтезированных соединений обладает слабой

антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий, а также проявляет умеренную и низкую активность в отношении раковых клеток. Наиболее значимые результаты были получены для симметричного каркасного фосфоната на основе 2-хлор-N-(3-гидроксифенил)ацетамида, цитотоксичность которого в отношении клеточной линии M-Hela $17.3 \mu\text{M}$, что в 2 раза превосходит по активности препарат сравнения Сорафениб (M-Hela $35.7 \mu\text{M}$). Таким образом, предложенный автором синтетический прием расширяет границы применения реакции Фриделя-Крафтса, как в части использования реагентов, так и в создании новой каталитической системы. Кроме того, полученные соединения могут использоваться в качестве кандидатов для разработки на их основе новых эффективных малотоксичных лекарственных (противоопухолевых) препаратов.

Выводы диссертации являются логичными, достоверными и обоснованными. Они базируются на собственных экспериментальных данных. Следует подчеркнуть, что работа написана в хорошем стиле, построение ее логично и последовательно, однако в тексте встречаются опечатки, которые будут перечислены ниже.

Основное содержание диссертации изложено в 14 публикациях, в том числе в 4 статьях, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК Минобрнауки РФ и приравненных к ним, одна из которых – в международном журнале. Результаты диссертационного исследования были представлены на нескольких конференциях различного уровня.

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

1. В тексте имеется ряд опечаток (стр. 51, 65, 121, 115, 116, 141). Например, в диссертации встречаются места, где «трет-» написано не курсивом, хотя общепринято писать курсивом;

2. Встречается ряд стилистических ошибок (стр. 70, 73, 92, 110). Например, на стр. 70 во фрагменте предложения «...на рисунке 2.23 присутствуют атомы углерода, метиленовой группы, связанной с атомом фосфора в виде дублета...» допущены пунктуационные ошибки, а также предложение построено стилистически неверно, поскольку в спектре присутствуют все же не атомы углерода, а сигналы, относящиеся к атомам углерода. Встречаются слова-повторения.

3. В слове *пара-трет*-бутилфенол (стр. 65) следует «*пара-*» писать как «*n-*» (*n-трет*-бутилфенол).

4. Структура каркасного фосфоната **20** была охарактеризована с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 2.15, стр. 65). Хотелось бы услышать предположения автора о причинах обнаруженной диссимметрии соединения **20** в кристалле. Измерялся ли угол вращения плоскополяризованного света или спектры КД для этого соединения в кристалле и в растворе?

5. Продукт **26** (стр. 69) был получен с выходом 56%. Анализировалась ли реакционная смесь после выделения соединения **26**? Какие образуются минорные продукты? Не происходит ли образование линейных и макроциклических олигомеров?

6. В разделе 2.8 (стр. 109-111) рассмотрены две возможные схемы постадийного образования каркасных фосфонатов **64**. Какие из предполагаемых промежуточных структур были подтверждены спектральными методами?

7. В диссертационной работе высказано предположение, что «в среде трифторуксусная кислота – винилфосфоновая кислота формируется новая суперкислота, при помощи которой образуются высоко реакционноспособные электрофильные частицы». Была ли экспериментально охарактеризована эта «суперкислота»? Какое pK_a кислоты и pH реакционной среды?

8. Структуры соединений **39г** (стр. 85) и **41в** (стр. 88) были успешно подтверждены методом рентгеноструктурного анализа. А дальше автор делает глобальный вывод «и было установлено, что ВСЕ синтезированные гидразоны находятся только в виде одного Е-изомера». Возникает вопрос: на основе какой логической цепочки сделано данное заключение? И касается это резюме только кристаллического состояния или подразумевает и растворы с возможными таутомерными равновесиями? Изучался ли данный вопрос с помощью инструментальных методов?

9. Стоит отметить, что глава «Обсуждение результатов» скорее представлена в большей степени как просто результаты. В работе крайне недостаточно обсуждения полученных диссертантом 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.

Перечисленные вопросы и замечания не являются принципиальными и не влияют на положительную оценку работы, потребовавшей от автора значительного экспериментального мастерства и хорошей теоретической подготовки. В целом, диссертационная работа производит очень хорошее впечатление как по объему

проведенной синтетической работы, так и по методам, выбранным для доказательства структуры полученных соединений, а также по стилю изложения результатов.

Заключение

В диссертационной работе Смаилова Атабека Кадирбаевича на основе экспериментального материала получены достоверные и значимые результаты, обладающие несомненной новизной, научной и практической ценностью для органической химии в целом.

Опубликованные работы и автореферат отражают основное содержание диссертационной работы.

По своему содержанию диссертационное исследование Смаилова Атабека Кадирбаевича соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в пунктах: п. 1. «Выделение и очистка новых соединений», п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Считаем, что диссертационная работа Смаилова Атабека Кадирбаевича «Синтез новых типов каркасных фосфонатов и диарилэтилфосфонатов взаимодействием 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[e][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными С-нуклеофилами» по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню обсуждения, достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям. В диссертации содержится решение задачи синтеза новых типов каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения, диарилэтилфосфонатов взаимодействием 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[e][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными С-нуклеофилами, имеющее существенное значение для развития органической химии, а ее автор, Смаилов Атабек Кадирбаевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв на диссертацию Смаилова Атабека Кадирбаевича заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», протокол №8 от 11 ноября 2025 года.

Отзыв подготовлен кандидатом химических наук, доцентом кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Вавиловой Алёной Артёмовной по специальности 02.00.03 (1.4.3.) - Органическая химия и доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Стойковым Иваном Ивановичем по специальности 02.00.03 (1.4.3.) - Органическая химия.

11.11.2025

Вавилова Алёна Артёмовна

Должность: доцент кафедры органической и медицинской химии

Адрес электронной почты: Alena_Vavilova_KFU@mail.ru

Телефон: +7(843)233-72-41

А. Вавилова

Стойков Иван Иванович

Должность: заведующий кафедрой органической и медицинской химии

Адрес электронной почты: ivan.stoikov@mail.ru

Телефон: +7(843)233-72-41

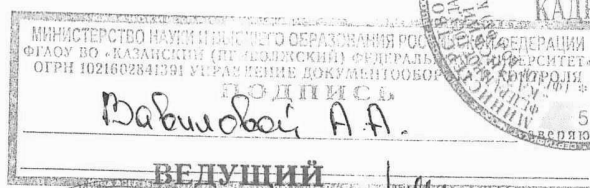
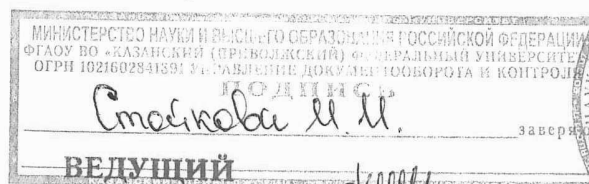
И. Стойков

Наименование организации: ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова

Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Подпись Вавиловой А.А. заверяю

Подпись Стойкова И.И. заверяю



Вход. № 05-8600
« 18 » 11 2025 г.
подпись *А.А. Вавилова*