

ОТЗЫВ

официального оппонента Бардасова Ивана Николаевича
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

Диссертационное исследование Смаилова Атабека Кадирбаевича представляет собой завершенную научную работу, выполненную на стыке органической, элементоорганической химии и медицинской химии. Работа посвящена решению фундаментальной и прикладной задачи – разработке новых, эффективных и универсальных методов синтеза пространственно-организованных фосфорорганических соединений с заданными свойствами, в частности, каркасных фосфонатов и диарилэтилфосфонатов, и исследованию их биологической активности.

Актуальность исследования проистекает из нескольких ключевых факторов. Во-первых, существует очевидная потребность в новых, эффективных методах синтеза каркасных структур, содержащих гетероатомы, например фосфор. Такие соединения способны формировать строго ориентированные в пространстве структуры, что критически важно для их взаимодействия с биологическими мишенями или использования в качестве лигандов в металлокомплексном катализе. Во-вторых, предшествующие разработки той же научной школы (лаборатория ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова), хотя и привели к созданию оригинальных каркасных фосфонатов, имели существенное ограничение – отсутствие на периферии молекул реакционноспособных функциональных групп, что не позволило осуществить их целенаправленную модификацию для создания обширной библиотеки соединений. Данная работа напрямую решает эту проблему, открывая путь к молекулярному дизайну. В-третьих, фосфонатные группы являются классическими биоизостерами природных карбоксилатов и фосфатов, а их введение в молекулы, имитирующие природные флавоноиды

(так называемые «фосфанофлавоноиды»), является мощной стратегией в медицинской химии для получения соединений с улучшенной активностью.

Научная новизна работы носит комплексный и фундаментальный характер. Главным достижением стало установление того факта, что трифторуксусная кислота (ТФУ), используемая не в каталитических количествах, а в качестве растворителя, кардинальным образом меняет реакционную способность системы. Она выступает не просто как катализатор, а как уникальная реакционная среда, способствующая генерации *in situ* высокореакционных суперэлектрофильных частиц. Это позволило впервые вовлечь в реакцию фосфоралкилирования широкий спектр ранее недоступных субстратов: фенолы, содержащие сильные электроноакцепторные группы (альдегидную, карбоксильную, сульфатную, галогенацетамидную), ароматические углеводороды (толуол, ксилолы) и гетероциклические соединения (антипирин). В результате синтезированы и всесторонне охарактеризованы принципиально новые классы соединений: функционализированные каркасные фосфонаты симметричного и несимметричного строения, фосфанофлавоноиды и диарилэтилфосфоновые кислоты. Особого внимания заслуживает открытие нестандартной региоселективности при реакции с 2-нафтолом, где в условиях среды ТФУ электрофильная атака направляется не в ожидаемое орто-положение к гидроксильной группе, а в положение 6 нафталинового ядра, что было убедительно доказано методами 2D ЯМР-спектроскопии. Далее, на основе созданных «строительных блоков» разработаны методы направленного синтеза новых производных – гидразонов и фосфониевых солей, что демонстрирует успешную реализацию концепции молекулярного дизайна. Также получены первые экспериментальные данные, проливающие свет на сложный, многостадийный механизм изучаемых превращений.

Теоретическая и практическая значимость работы неразрывно связаны и подкреплены конкретными результатами. С теоретической точки зрения, разработан новый универсальный синтетический подход, существенно расширяющий арсенал методов элементоорганической химии и открывающий

новые горизонты в использовании реакции Фриделя-Крафтса. Предложенная каталитическая система представляет самостоятельный интерес для катализа. С практической стороны, создана обширная библиотека из 46 новых, индивидуальных соединений, которые могут служить основой для дальнейших исследований в различных областях, особенно медицинской химии. Наиболее весомым практическим результатом является синтез каркасного фосфоната, который продемонстрировал цитотоксичность в отношении клеточной линии М-Нела с величиной $IC_{50} = 17.3 \pm 0.7$ мкМ, что в 2 раза превосходит активность препарата сравнения Сорафениб. Кроме того, синтезированные соединения, благодаря наличию координационных центров и ионных групп, перспективны для использования в качестве лигандов в металлокомплексном катализе.

Работа изложена вполне традиционно, состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения и списка литературы. Все разделы отличаются доступным и последовательным изложением материала, а также аккуратностью оформления и наглядностью. Текст диссертации представлен на 153 страницах, содержит 126 литературных источников, 4 таблицы, 62 рисунка и 90 схем.

Первая глава диссертации представляет собой систематизированное исследование современного состояния реакции Фриделя-Крафтса и направления ее развития. Обзор охватывает хороший массив литературных данных (76 источников) и логически структурирован. Автором уделено внимание «озеленению» процессов – использованию экологически менее вредных катализаторов и растворителей. В обзоре не просто перечислены примеры, но и проводится их критический анализ, выделяются преимущества и недостатки различных подходов. Подробно разобраны современные каталитические системы (кислоты Льюиса и Бренстеда, ионные жидкости, гетерогенные катализаторы, фотокатализ, электрохимия). Важнейшим итогом главы является четкое обоснование ниши для собственного исследования. Автором констатируется, что, несмотря на обширные исследования, область фосфоралкилирования ароматических соединений остается малоизученной. Выявленный «большой пробел» в литературе служит мощным аргументом в

пользу актуальности и новизны диссертационной работы. Обзор логично подводит читателя к целям и задачам, поставленным в диссертации.

Вторая глава – ядро диссертации – демонстрирует высокий уровень экспериментальных навыков автора. Глава построена по принципу от простого к сложному – сначала исследуются реакции с наиболее подходящими субстратами, затем круг расширяется до «проблемных» фенолов с акцепторами, гетероциклов и ароматических углеводов. Также продемонстрировано применение полученных функционализированных фосфанофлавоноидов и каркасных фосфонатов в качестве «строительных блоков» для получения новых производных. Так в разделах 2.3 и 2.4 на основе альдегид-содержащих фосфанофлавоноидов и каркасных фосфонатов целенаправленно синтезируются их производные – гидразоны, а в разделе 2.7 на основе каркасных фосфонатов, содержащих терминальные галогенметильные группы, были получены фосфониевые соли. Детально описаны условия проведения каждой реакции (температура, время, выход). Для всех синтезированных соединений не только приведен исчерпывающий набор аналитических данных (ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектры, масс-спектры, элементный анализ), но и подробно обсуждён, что свидетельствует о хорошем владении методами. Для некоторых случаев применялись более сложные методы анализа, как например комплекс методов 2D-ЯМР-спектроскопии (COSY, HSQC, HMBC) для фосфанофлавоноида **32б** и данные рентгеноструктурного анализа для соединений **10**, **16б**, **20**, **22**, **36**, **39г**, **41в**, **56**. Таким образом, строение синтезированных соединений не вызывает сомнений. Раздел 2.9, хотя и представлен кратко, содержит интересный результат – цитотоксичность каркасного фосфоната **14а** в отношении клеточной линии M-Hela составила 17.3 μM , что в 2 раза превосходит по активности препарат сравнения Сорафениб.

Третья глава работы включает в себя физико-химические данные всех синтезированных соединений, описание приборов, методов, используемых для подтверждения структуры полученных веществ, а также синтетические протоколы. Приведены подробные протоколы синтеза всех соединений,

указаны источники и степени чистоты реагентов. Разработанные и реализованные методики синтеза описаны на высоком методическом уровне и позволяет воспроизвести все приведенные синтезы. Использование современных физических методов исследования – ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа, не позволяет усомниться в *достоверности* полученных соискателем результатов.

В *заключении* диссертации соискателем сформулированы семь выводов, которые в контексте столь объемной проведенной синтетической и аналитической работы безусловно являются *обоснованными*, а также даны рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Вся совокупность полученных диссертантом результатов, несомненно, обладает *высокой значимостью для современной химической науки и практики*.

Основные результаты исследования успешно прошли апробацию и опубликованы в виде двух научных статей в Журнале общей химии, реферируемом современными базами данных (РИНЦ, WoS, Scopus) и рекомендованном ВАК Минобрнауки Российской Федерации для размещения материалов диссертаций, а также в виде шести тезисов докладов конференций различного уровня. *Содержание автореферата и всех опубликованных работ полностью соответствует материалу диссертации* и раскрывает важнейшие аспекты проведенной работы.

Диссертационная работа **Смаилова Атабека Кадирбаевича** вызывает положительные впечатления, тем не менее, как и в случае любого научного исследования, при ее прочтении возникает ряд *вопросов и замечаний*, нуждающихся в пояснениях от соискателя.

1) Есть несколько замечаний по литературному обзору. Реакция на схеме 1.3 является реакцией декарбонилирования, а не декарбоксилирования, это описано и в самой обсуждаемой статье (ссылка 15). Кроме этого, продуктами реакции **баа-к** являются не только эфиры арилкарбоновых кислот, но и сами кислоты. На схеме 1.6 (ссылка 30) некорректно показан случай со стирол-замещенными электрофилами ($=\text{CH}_2$). Таким образом создается впечатление, что

в ходе реакции данная группа также уходит. На схеме 1.41 одной и той же буквой R обозначены заместители в соединениях **100-102** и заместитель в катализаторе **C**. Описание к схеме 1.43 указывает на ацилирование полистирола, хотя его в схеме нет. Кроме этого, на этой же схеме исходное соединение **103a** имеет конкретный ароматический заместитель, а в продукте общий – R.

2) По тексту обсуждения результатов хочется отметить, что довольно сухо обсужден момент образования производных диарилэтилфосфоновых кислот, а не бициклических фосфатов в реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с карвакромом **42** и тимолом **44** (глава 2.5, схема 2.21). Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами в воде (глава 2.6) также не обсуждены недостаточно подробно. Например, не понятно какую роль играет трифторуксусная кислота в присутствии воды? Нельзя ли ее заменить на другую кислоту, например серную? Почему именно 20% воды, проводились ли исследования на этот счет? На схеме 2.6 заместитель – атом галогена – обозначен то буквой R, то буквой X.

3) При описании данных масс-спектрометрии отсутствуют интенсивности сигналов, а для соединения **28** данные масс-спектрометрии не приведены, хотя в обсуждении результатов указано на их наличие. Для дибромзамещенного продукта **166** указан только один пик, хотя принято указывать для всех вариантов изотопов, а для соединения **14a** указан пик 442 $[M+H]^+$, хотя должен быть 443 или 441.

4) В спектрах ^{13}C ЯМР для некоторых синтезированных соединений сигнал третичного атома углерода (атом C9, C12 или C13 для каркасных фосфонатов и C9 для фосфанофлавоноидов), находящегося на расстоянии двух связей от атома фосфора, описан в виде синглета (соединения **76**, **14a**, **146**, **166**, **30**, **39a**, **60**). Для этилфосфоновых кислот атом углерода C3 во всех случаях описан в виде синглета. Как вы это можете объяснить? Для соединения **61** сигнал атома углерода C9 вообще не описан.

5) Основываясь на каких данных, близкие сигналы в спектрах ^{13}C ЯМР однозначно присвоены конкретным атомам углерода? Например, 128.2 с (C8), 130.8 с (C6), и особенно 132.2 с (C5), 132.7 с (C7) для соединения **16a**.

Проводились какие-то дополнительные исследования или это основано только на расчётах?

б) В общих методиках синтеза указано единое время реакции, например, 3 ч для каркасных фосфонатов (**7a,б, 9, 10, 12, 14a,б, 16a,б, 18, 20, 22, 24**), хотя правильно было дать диапазон, так как, исходя из схем в обсуждении результатов, время реакций разное и в некоторых случаях достигает нескольких десятков часов. Также есть незначительные расхождения и описки. Например, время реакции для соединения **56** в экспериментальной части составляет 4 часа, а на схеме 2.28 – 3 часа; в методике синтеза соединения **60** написано, что «Реакционную смесь кипятили 28 ч *в среде сухого аргона*».

Безусловно, указанные замечания не являются принципиальными и несколько не умаляют значимости и не нарушают целостности проведенного обширного исследования. Диссертация Смаилова Атабека Кадирбаевича, несомненно, является *завершенной* научно-исследовательской квалификационной работой на актуальную тему, связанную с направленным синтезом новых полифункциональных органических соединений и исследованием их практически полезных свойств.

Работа *соответствует паспорту* заявленной научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) по 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 представляют собой *решение важной задачи в области современной синтетической органической химии*, касающейся разработки новых методов синтеза уникальных функционализированных органических соединений. Разработанные методы не только имеют теоретическую значимость, но и обладают потенциалом более широкого использования с целью синтеза новых биологически активных соединений. Результаты синтетической работы могут быть применены в образовательных и научных учреждениях как в России, так и за рубежом, особенно коллективами, занимающимися исследованием фосфорорганических соединений.

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 ее автор, **Смаилов Атабек Кадирбаевич**, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв составил:

доцент кафедры общей, неорганической и аналитической 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,

«14» октября 2025 года



Бардасов Иван Николаевич

Почтовый адрес:

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

Телефон:

+7 (8352) 45-24-68

Адрес электронной почты:

bardasov.chem@mail.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»)

Подпись руки
завсряю
начальник отдела делопроизводства
ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»
И.А. Гордеева
14 10 20 25 г.

Лод. № 05-8604
« 18 » 10 2025 г.
Фраг