

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13.10.2023 г., протокол №9

О присуждении Сенниковой Валерии Викторовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «2*H*-1,2-бензоксафосфинины в синтезе новых фосфорсодержащих полициклических структур и фосфаноофлавоноидов» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 30.06.2023 г., протокол заседания №8, диссертационным советом 24.2.312.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, 68, приказ о создании диссертационного совета от 12.03.2010 г. №426-154 (приказом Минобрнауки России от 15.02.2013 г. №75/нк совет признан соответствующим действующему «Положению о совете....»); приказом Минобрнауки России № 561/нк от 03.06.2021 г. диссертационному совету 24.2.312.03 установлены полномочия по защитах диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на срок действия номенклатуры научных специальностей).

Соискатель Сенникова Валерия Викторовна, 16.04.1995 года рождения, в 2019 г. окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования (ФГАОУ ВО) «Казанский (Приволжский)

федеральный университет» по специальности «Фундаментальная и прикладная химия» (квалификация – «Химик. Преподаватель химии»). В 2023 г. окончила очную аспирантуру в ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки направленности «Органическая химия». Работает в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии (ИОФХ) им. А.Е. Арбузова (обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки (ФГБУН) «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань) в должности старшего лаборанта и в лаборатории «Редокс-активных молекулярных систем» ИОФХ им. А.Е. Арбузова в должности младшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Бурилов Александр Романович, заведующий лабораторией элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань.

Официальные оппоненты:

Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующая лабораторией биологически активных органических соединений;

Иевлев Михаил Юрьевич, кандидат химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доцент кафедры органической и фармацевтической химии дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань) в своем положительном отзыве, подписанном заведующим кафедрой органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» доктором химических наук, профессором Стойковым Иваном Ивановичем и доцентом кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», кандидатом химических наук Якимовой Людмилой Сергеевной, указала, что в работе Сенниковой Валерии Викторовны решена важная для органической химии задача по разработке эффективных методов синтеза новых полициклических фосфорсодержащих соединений со спиросочленением, синтеза функциональнозамещенных фосфанеофлавоноидов и синтеза новых каркасных фосфонатов несимметричного типа, представляющих интерес с точки зрения их биологической активности. Диссертационная работа Сенниковой Валерии Викторовны представляет собой завершённую научно-квалификационную

работу и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет требованиям ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в действующей редакции), и соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия. Сенникова Валерия Викторовна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 1,44 печатных листов (авторский вклад 70%), из них 2 научные статьи, одна из них – в издании первого квартиля (Q1), в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для размещения материалов диссертации, входящих в реферативные базы Web of Sciences и Scopus, а также 5 тезисов докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Садыкова, Ю.М. Новые бромзамещенные симметричные и несимметричные каркасные фосфонаты / Ю.М. Садыкова, **В.В. Сенникова**, А.В. Залалтдинова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Журнал общей химии. – 2022. – Т. 92, №7. – С. 1081-1084.

2. **Sennikova, V.V.** Diastereoselective synthesis of novel spiro-phosphacoumarins and evaluation of their anti-cancer activity / V.V. Sennikova, A.V. Zalaltdinova, Y.M. Sadykova, A.R. Khamatgalimov, A.S. Gazizov, A.D. Voloshina, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, J.K. Voronina, E.A. Chugunova, N.O. Appazov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – Article 14348.

В работах соискателя приведены результаты впервые осуществленного бромирования фосфаноофлавоноидов и каркасных фосфонатов элементарным

бромом; результаты исследования реакции [3+2] циклоприсоединения 2*H*-1,2-бензоксафосфининов с участием различных 1,3-диполей с образованием новых азот-, фосфорсодержащих полициклических структур со спиросочленением; проанализированы результаты исследования противоопухолевой активности синтезированных фосфорсодержащих полициклических соединений.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, заимствованный материал без ссылок на автора и (или) источник заимствования, а также результаты научных работ без ссылок на своих соавторов.

На автореферат диссертации поступили отзывы от заместителя директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения науки (ФГБУН) «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук» (г. Иваново), заведующего лабораторией «Координационная химия макроциклических соединений», доктора химических наук, профессора Мамардашвили Н.Ж.; ведущего научного сотрудника лаборатории гетероциклических соединений ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук» (г. Екатеринбург), кандидата химических наук, доцента Русинова Г.Л.; заведующего лабораторией супрамолекулярной химии (№2) ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» (г. Москва), доктора химических наук, профессора Вацадзе С.З.; заведующего лабораторией фосфорорганических соединений ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (г. Москва), главного научного сотрудника, доктора химических наук, профессора Бреля В.К.; заведующего отделом органического синтеза «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» (г. Пермь), доктора химических наук, профессора Шкляева Ю.В.

Все отзывы положительные, имеются следующие вопросы и замечания.

1. В настоящей работе представлено исследование противоопухолевой активности. Была ли изучена противомикробная, противогрибковая и другие виды биологической активности? (Мамардашвили Н.Ж.)

2. Почему полученные новые основания Манниха изображены в виде фосфоновых кислот, а не в бетаиновой форме? (Мамардашвили Н.Ж.)

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой профессиональной квалификацией, компетентностью, опытом работы и публикационной активностью в области органической и медицинской химии, а также способностью профессиональной оценки научно-практической значимости диссертации.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» – широко известна своими исследованиями и достижениями в области органического и элементоорганического синтеза, результаты которых отражены в публикациях сотрудников кафедры органической и медицинской химии, кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений в рецензируемых российских и международных изданиях, таких как «Molecules», «Mendeleev Communications», «Успехи химии», «Inorganica Chimica Acta», «Ученые записки Казанского университета», «Russian Chemical Reviews», «Журнал общей химии», «Organic Chemistry Frontiers», «Advances in Chemistry Research».

Диссертационный совет отмечает, что наиболее существенные результаты, полученные соискателем, и их научная новизна заключается в следующем:

- *показано*, что 2*H*-1,2-бензоксафосфины вступают в реакцию [3+2] циклоприсоединения с участием различных 1,3-диполей с образованием новых азот-, фосфорсодержащих полициклических структур со

спиросочленением, при этом *установлена* высокая стереоселективность реакции;

- *изучен* профиль реакции [3+2] циклоприсоединения фосфакумаринов с азометинидами с использованием квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности, и *показано*, что регио- и диастереоселективность реакции обусловлена прежде всего образованием одного из изомеров, являющегося продуктом кинетического контроля;

- *синтезированы* новые функционализированные фосфанофлавоноиды, содержащие в своей структуре атомы галогенов, кислотную и карбонильную группы, алифатические радикалы, в реакции 2*H*-1,2-бензоксафосфининов с различными фенолами в среде трифторуксусной кислоты;

- *синтезированы* новые аминотетраметиллированные производные фосфанофлавоноидов по реакции Манниха;

- *синтезированы* дибромсодержащие производные фосфанофлавоноидов в реакции исчерпывающего бромирования фосфанофлавоноидов элементарным бромом;

- в результате внутримолекулярной гетероциклизации функционально замещенных фосфанофлавоноидов *синтезированы* новые каркасные фосфонаты несимметричного типа, содержащие терминальные функциональные группы.

Всего синтезировано 35 соединений.

Теоретическая и практическая значимость состоит в том, что:

- *научно обоснованы* направления протекания реакции 2*H*-1,2-бензоксафосфининов с различными 1,3-диполями, позволяющие целенаправленно получать сложные фосфорсодержащие полициклические структуры;

- *разработан* метод синтеза новых типов фосфанофлавоноидов, позволяющий вводить в реакцию с 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензоксафосфинином ранее неактивные фенолы (4-метилрезорцин,

4-этилрезорцин, 4-гексилрезорцин, 4-хлор- и 4-бромрезорцин, β-резорциловую кислоту, 2,4-дигидроксибензальдегид).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- *показана* высокая противоопухолевая активность фосфорсодержащих полициклических соединений в отношении ряда клеточных линий (MCF-7, NuTu 80, M-HeLa), выявленная в результате тестирования их цитотоксичности; цитотоксичность соединения-лидера против линии NuTu 80 в 2,6 раза выше препарата сравнения 5-фторурацила, а по отношению к здоровым клеткам печени человека – более чем в 10 раз ниже.

Применительно к проблематике диссертации эффективно использованы разработанные и оптимизированные методы синтеза новых типов фосфорсодержащих полициклических соединений, фосфанофлавоноидов и каркасных фосфонатов, современные физические методы: ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия (MALDI TOF и ESI), элементный и рентгеноструктурный анализы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне с квалифицированным использованием современных подходов к органическому синтезу; сделанные в работе выводы обоснованы и достоверны; полученные результаты являются воспроизводимыми, согласуются между собой и не противоречат литературным данным.

Личный вклад соискателя состоит в обсуждении цели и задач исследования, поиске и систематизации данных научной литературы, выборе и обосновании методик эксперимента, планировании, непосредственном выполнении и описании результатов экспериментальной работы, обсуждении и обработке результатов, формулировке выводов, апробации работы, подготовке статей и тезисов докладов.

В ходе защиты диссертации соискатель ответила на задаваемые ей вопросы. С рядом высказанных замечаний соискатель согласилась.

По своему содержанию диссертация Сенниковой Валерии Викторовны соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования. Полученные в диссертации результаты рекомендуется использовать в научных организациях, вузах, лабораториях, в которых проводятся исследования по разработке новых методов синтеза, изучению свойств и практическому применению полученных соединений, а именно: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» и других ведущих научно-исследовательских коллективах, занимающихся синтезом органических соединений.

Диссертационным советом сделан вывод, что рассматриваемая диссертация является завершенной научно-квалификационной работой и соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., в действующей редакции).

На заседании 13.10.2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Сенниковой Валерии Викторовне ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия за решение актуальной задачи по разработке методов синтеза новых полициклических азот-, фосфорсодержащих структур, фосфанофлавоноидов, являющихся перспективными платформами для создания противоопухолевых лекарственных препаратов.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 4 доктора наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки), участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовал: «за» – 19, «против» – 1, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель диссертационного
совета 24.2.312.03



Улитин Николай Викторович

Ученый секретарь диссертационного
совета 24.2.312.03



Терещенко Константин Алексеевич



13.10.2023 г.