

ОТЗЫВ

официального оппонента Иевлева Михаила Юрьевича
на диссертацию **Шакирова Аделя Маратовича** на тему «**Синтез и свойства новых фосфонамидов и аминоксфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Синтез соединений, способных эффективно поражать разнообразные биологические мишени, в частности, опухолевые клетки, бактерии или вирусы, не затрагивая при этом здоровые клетки, является весьма важной и актуальной задачей современной органической химии. Исследование Шакирова Аделя Маратовича затрагивает очень интересную группу веществ, а именно функционализированные фосфорсодержащие пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ) и их фармакологические свойства. ПЗФ – известные антиоксиданты, а их модификация фосфонатными или фосфонамидными остатками является хорошей пролекарственной стратегией, так как может обеспечить эффективный транспорт препарата через клеточные мембраны, тем самым повышая его биодоступность. Успешная комбинация подходов, а также грамотный подбор заместителей в таких структурах позволит найти оптимальный баланс между их эффективностью, селективностью и проницаемостью. Таким образом, тема диссертационного исследования безусловно *является актуальной*, так как создание библиотеки таких новых полезных полифункциональных органических соединений является крайне важным аспектом разработки новых эффективных и малотоксичных лекарственных препаратов различного назначения.

Рецензируемая диссертация является продолжением цикла работ по целенаправленному синтезу структур, содержащих в составе ПЗФ, азотсодержащий органический фрагмент и фосфорильную группу, проявляющих высокую противомикробную и/или противоопухолевую активность, проводимых в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова. В литературе представлены единичные примеры синтеза фосфонамидов, содержащих ПЗФ-фрагмент, но следует отметить, что все они были получены именно в этой лаборатории. Было обнаружено, что эти соединения обладают достаточно высокой противомикробной и

противоопухолевой активностями. Поэтому дальнейшее целенаправленное развитие исследований в области создания фосфорилированных ПЗФ является важным, актуальным и позволит получить большой ряд новых веществ, обладающих высокой биологической активностью, а также выявить среди них соединения-лидеры.

Диссертационное исследование Шакирова Аделя Маратовича гармонично продолжает вышеупомянутый цикл работ и посвящено созданию новых биологически активных соединений, проявляющих противоопухолевые и антимикробные свойства, обусловленные объединением в одной молекуле пространственно-затрудненных фенольных, фосфорильных и азотсодержащих фрагментов. Необходимость проведения исследований в выбранном соискателем направлении является вполне *обоснованной*, а положения, выносимые на защиту – *новыми и значимыми*, так как позволяют выявить зависимость «структура-активность» в ряду родственных синтезированных соединений, что крайне важно для дальнейшего создания лекарственных препаратов.

Работа изложена вполне традиционно, состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения, списка литературы и приложений. Все разделы отличаются доступным и последовательным изложением материала, а также аккуратностью оформления и наглядностью. Текст диссертации представлен на 188 страницах, содержит 181 литературный источник, 13 таблиц (из них 7 в приложениях), а также большое количество наглядных иллюстраций (51 рисунок и 40 схем).

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор (Синтез антимикробных и противоопухолевых агентов на основе аминоксифонатов и фосфонамидов), в котором диссертант подробно представил основные известные в литературе методы синтеза этих соединений (аминоксифонатов и фосфонамидов), проанализировал имеющиеся данные об их биологической активности, рассмотрел взаимодействие этих соединений с различными биомолекулами и обсудил механизмы действия. Проведенный соискателем анализ литературы показал, что большинство соединений, представленных типов, обладают высокой биологической активностью, а наличие амино- или амидоксифонатного фрагментов в структуре соединений,

увеличивает противоопухолевую, антибактериальную и противовирусную активности, что позволило сформулировать цель данной диссертационной работы, которая была впоследствии успешно достигнута.

Вторая глава диссертации содержит обсуждение результатов, полученных непосредственно соискателем в ходе своих экспериментальных изысканий. Диссертант грамотно представил стратегию развития работы, которая заключалась во введении функциональнозамещенных аминных фрагментов в молекулы аминофосфонатов и фосфонамидов, содержащих ПЗФ. Выбор соответствующих органических аминов базировался на их известной биоактивности, представленной в литературе, с учетом которой диссертант предположил появление аналогичных свойств и в создаваемых структурах, что далее им было успешно подтверждено. В качестве аминов диссертант выбрал следующие соединения: алифатические амины, содержащие терминальную диметиламино-группу и *N*-гетероциклический фрагмент, α -, β -, γ - ацетальные фрагменты, а также оригинальные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны (биспидины). Аминофосфонаты диссертант получал в результате реакции нуклеофильного 1,6-присоединения (аза-Михаэля) соответствующих аминов к алкил-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) метилфосфонатам. Синтез фосфонамидов автор осуществлял в результате реакции функциональных аминов с *O*-алкил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфонатами. Совокупность приведенных диссертантом экспериментальных данных, позволила создать большую библиотеку неизвестных ранее полифункциональных органических соединений, которые обладают воодушевляющей биологической активностью, а ввиду их близкого структурного родства автор успешно осуществил анализ корреляции «структура-активность»

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. 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.

Разработанные и реализованные методики синтеза описаны диссертантом достаточно подробно и при необходимости легко воспроизводимы.

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

Диссертационная работа Шакирова Аделя Маратовича обладает высокой степенью **новизны и практической** значимости.

Можно отметить наиболее значимые, **новые** научные результаты:

1) Диссертантом получены новые фосфонамиды при взаимодействии *O*-алкил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфонатов с алифатическими аминами, содержащими терминальную диметиламино группу, *N*-гетероциклический, α -, γ - ацетальные фрагменты;

2) Синтезированы новые аминоксифонаты в результате реакции 1,6-присоединения аза-Михаэля алкил-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) метилфосфонатов с первичными аминами, содержащими (этилен/пропилен)-*N*-гетероциклические фрагменты (морфолин, пиперидин, пирролидин) с производными 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, с α -, β -, γ -аминоацетальными.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке методов синтеза новых α -аминоксифонатов, фосфонамидов, содержащих в своей структуре ПЗФ и функционализированные аминные фрагменты. Практически важным результатом исследования является обнаруженный автором среди **89 новых синтезированных соединений** ряд веществ, обладающих высокой антибактериальной и противоопухолевой активностями. Найдено, что амидоксифонаты в структуре, которых находятся аммониевые фрагменты проявляют высокую антибактериальную активность и наилучшую цитотоксичность *in vitro* в отношении опухолевых линий HuTu-80 со значением IC₅₀ до 3.1 μ M (сопоставимо с цитотоксичностью препарата сравнения Сорафениб), являясь при этом менее токсичными и более селективными при воздействии на нормальные клетки печени Chang liver и WI38. В тоже время аминоксифонаты, в структуру которых входит ацетальный

и ПЗФ фрагмент проявили высокую активность относительно опухолевых клеток HuTu-80 со значением IC50 до 11.8 μ M.

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 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 **Шакирова Аделя Маратовича** вызывает исключительно 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) В тексте работы не раскрывается, но было бы весьма уместно прокомментировать, почему в случае синтеза соединений **8** и **9** снижение температуры реакционной массы до комнатной неожиданно повышает долю примеси пирофосфонатов **10** (с 10-20% до 25-35%), но вместе с тем снижает выход солевых производных **11** (с 20-30% до 10-15%), ведь понижение температуры, как известно, наоборот благоприятствует протеканию именно ионных процессов. Что в таком случае можно сказать о кинетическом и термодинамическом контроле данной реакции? Также, на стр. 53 на схеме 2.1 и в таблице 2.1 в качестве оптимальной указана температура -50°C , а в экспериментальной части на стр. 96 приводятся значения $-40^{\circ}\text{C} \dots -30^{\circ}\text{C}$. Какие условия все-таки лучше использовать для синтеза соединений **8** и **9**?

2) Предложенный соискателем синтез аминоксидов **22** и **25** (схема 2.3 на стр. 67), содержащих фенольный фрагмент, предусматривает использование двукратного избытка достаточно основных органических аминов. Не наблюдалось ли в ходе экспериментов образование в реакционной массе в качестве равновесных примесей ионных фенольных производных (как на схеме 2.7 для соединения **34**, стр. 80) или кислотность данной гидроксигруппы недостаточна для образования устойчивых солей такого рода? Оценивался ли каким-либо методом (возможно в рамках других работ) показатель кислотности

данных и других схожих ПЗФ и как на него влияет стерический фактор?

3) В спектрах ^{13}C ЯМР для многих синтезированных соединений не приводятся значения КССВ (J_{PC}) сигнала атома углерода, находящегося рядом с атомом фосфора (обычно атом С7). Данные спектры снимались не только в режиме широкополосной протонной развязки, но и с подавлением спин-спинового взаимодействия ^{31}P – ^{13}C ? Как осуществлялся выбор режима регистрации спектров ^{13}C ЯМР для разных соединений? Кроме того, вызывает некоторое удивление описание сигналов ^1H ЯМР для однотипных CH_2 групп длинных алкильных заместителей в виде «уширенных дублетов», более ожидаемых в качестве мультиплетов. Например, для соединения **13a** (стр. 102): 1.21 уш. д. (12H , CH_2); соединения **15a** (стр. 106): 1.13 уш. д. (24H , CH_2) и др.

4) На стр. 87 автором заявляется, что «Увеличение эффективности противоопухолевой активности молекулы возможно при целенаправленной функционализации, например, введение в молекулу хлорметильной группы.». Какие литературные данные могут подкрепить данное предположение? Имеет ли значение какая именно группа вводится хлорметильная или хлорацетильная? Насколько принципиален атом хлора в данном случае или допустимы и другие галогены?

5) Встречаются небольшие недочеты на схемах и иллюстрациях. Например, на схеме 1.2 (стр. 18) общая формула соединений **19** и **20** содержит лишний атом углерода; на схеме 1.3 (стр. 19) в общей формуле соединений **23** и **24** пропущена нитрогруппа, присутствующая в субстрате **21**; из подписи к схеме 1.4 (стр. 20) не ясно каким положением присоединен тиенильный заместитель в соединении **27e**; на схеме 1.17 (стр. 29) используется достаточно необычный русскоязычный вариант обозначения алкильных и арильных заместителей «Алк» и «Ар». Размер схемы 1.23 (стр. 37) выбран не очень удачно – он меньше чем у остальных схем, тем не менее на предыдущей странице осталось много свободного места, а также непонятно зачем на эту схему отдельно вынесены структуры **126б** и **126г**, которые не обсуждаются в тексте.

6) В тексте присутствуют отдельные орфографические, грамматические и стилистические неточности, опечатки и неудачные выражения. Например, «безкатализаторный» (стр. 19); «дуплет» (стр. 75,76); «был использован ,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетат» (стр. 79); «лабораторией

«Супрамолекулярной химией»» (стр. 96); «амидафосфоната» (стр. 99); «алифатических бром бромида» (стр. 99); «промывали продукт дистиллированной водой, затем гексаном гексаном» (стр. 120); «порошкообразные продукт» (стр. 129); «различной длинной алифатической цепи» (стр. 144) и др. Во введении к экспериментальной части указывается, что ИК-спектры были зарегистрированы в таблетках KBr, однако далее по тексту можно часто встретить упоминание «ИК-спектр (Вазелин)».

7) Отдельно стоит отметить, что соискателем очень обстоятельно и наглядно в каждом из разделов, посвященных биологической активности, приводятся схемы и иллюстрации предполагаемых принципов действия получаемых им соединений. Однако для убедительности и более углубленного понимания протекающих процессов данные рассуждения следует подкреплять результатами хотя бы базового компьютерного моделирования (докинга).

Безусловно, указанные замечания не являются принципиальными и несколько не умаляют значимости и не нарушают целостности проведенного обширного исследования. Диссертация Шакирова Аделя Маратовича 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 ВАК 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 (пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, в действующей редакции), а ее автор, **Шакиров Адель Маратович**, заслуживает присуждения ему 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,



Иевлев Михаил Юрьевич

«13» ноября 2024 года

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

И.А. Гордеева

13

11

24

Вход. № 05-8184
«19» 11 2024 г.
подпись