

ОТЗЫВ

официального оппонента по диссертационной работе

Шакирова Аделя Маратовича

«СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ФОСФОНАМИДОВ И АМИНОФОСФОНАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность работы. Анализ публикаций и докладов на научных конференциях в последние 20-25 лет приводит к выводу, что, вероятно, не менее половины исследований в области органического синтеза направлены на разработку методов получения новых биологически активных соединений. Об этом же свидетельствует и тематика проектов, поддерживаемых научными фондами. Такой факт обусловлен несколькими причинами, две из которых достаточно очевидны: во-первых, накопленные химиками знания позволяют «конструировать» молекулы практически любого строения, потенциально обеспечивающего необходимый биологический эффект, а во-вторых, цивилизационное развитие человечества достигло такой ступени, когда оно способно вкладывать значительные ресурсы в укрепление здоровья и увеличение продолжительности жизни. Среди огромного многообразия фосфорорганических соединений, занимающих особое место в ряду биологически активных веществ, заметное внимание уделяется фосфорсодержащим пространственно-затрудненным фенолам. Известно, что наличие в составе органических соединений группировок значительного объема (*трет*-бутильные, неопентильные и др.) придает им ряд особых свойств. Так, в последние годы учеными ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН был показан двойственный характер фосфорсодержащих пространственно-затрудненных фенолов, который заключается в способности этих соединений переходить от антиоксидантной защиты здоровых клеток к высокоцитотоксичным видам – хинонметидам, целенаправленно поражающим опухолевые клетки. Усиление этих свойств возможно путем более глубокой функционализации фосфорсодержащих субстратов. В связи с этим разработка методов синтеза новых фосфонамидов и аминоксифонатов, а также их производных на основе пространственно-затрудненных фенолов представляется **актуальной** научной задачей и представляет собой **цель** диссертационного исследования Шакирова А.М.

Общая структура работы. Диссертационная работа Шакирова А.М. представлена на 188 страницах, содержит 13 таблиц, 40 схем, 51 рисунок и состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы, включающего 181 наименование, и приложения.

В обстоятельном литературном обзоре рассмотрены известные методы синтеза α -аминоксифонатов (соединения с группировкой P-C-N) и фосфонамидов (соединения со связью P-N), а также противораковая, антимикробная и противовирусная активность этих соединений. В обзоре приведена современная информация о предполагаемых механизмах их биологического действия. Для составления литературного обзора автор использовал 117 источников, основная часть которых опубликована в последние 10-15 лет. Из литературного обзора следует, что аминоксифонаты и фосфонамиды являются перспективными фрагментами для конструирования новых соединений, проявляющих биологическую активность. Содержание и форма обзора свидетельствуют о способностях

Шакирова А.М. обобщать и анализировать научную информацию, на основе которой возможно определить направления собственных исследований.

Для достижения поставленной цели диссертационного исследования Шакировым А.М. выполнен огромный объем экспериментальной работы, в результате которой получены важные научные данные по синтезу новых уникальных соединений и доказательству их строения.

Теоретическая значимость работы состоит в том, что автором предсказаны и экспериментально реализованы два принципиальных направления синтеза замещенных фосфорсодержащих пространственно-затрудненных фенолов. Для α -аминофосфонатов это реакции 1,6-присоединения *N*-нуклеофилов к алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метилфосфонатам, а для фосфонамидов – реакции нуклеофильного замещения атома хлора в молекуле О-алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфоната соответствующими аминами.

К **практической значимости** исследования следует отнести разработку экспериментальных условий препаративного синтеза новых типов замещенных фосфорсодержащих пространственно-затрудненных фенолов, благодаря которым получено 89 неизвестных ранее соединений. В работе опытным путем установлено, что фосфонамиды, в структуре которых присутствуют аммониевые фрагменты, проявляют высокую антибактериальную активность и наилучшую цитотоксичность *in vitro* в отношении опухолевых клеток линии NuTu-80, сопоставимую с цитотоксичностью препарата сравнения Сорафениба, а аминоксифонаты, структура которых сочетает ацетальный и пространственно-затрудненный фенольный фрагменты, обнаруживают высокую активность относительно опухолевых клеток NuTu-80.

Научная новизна работы определяется применением в исследуемых реакциях новых, ранее не изучавшихся сочетаний субстратов и реагентов. Это позволило установить, что алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)-метилфосфонаты в отсутствие катализаторов вступают в реакцию нуклеофильного 1,6-присоединения аза-Михаэля с первичными аминами, содержащими *N*-гетероциклические фрагменты, с образованием новых α -аминофосфонатов. Впервые найдено также, что реакции О-алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфонатов с алифатическими аминами, содержащих терминальную диметиламиногруппу, *N*-гетероциклический, α -, γ - ацетальные фрагменты, представляют собой нуклеофильное замещение атома хлора у атома фосфора и приводят к образованию соответствующих фосфонамидов, из которых путем алкилирования терминальной диметиламиногруппы бромалканами синтезированы ранее не описанные в литературе аммониевые соли.

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечена применением проверенных и общепризнанных экспериментальных методов органической химии, для установления состава и структуры новых соединений использованы современные и надежные методы ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, элементный и рентгеноструктурный анализ. Выводы из полученных экспериментальных данных сделаны на основе современных теоретических представлений органической химии. Они являются логичными и обоснованными.

Публикации, апробация, автореферат. Основное содержание диссертации изложено в 8 публикациях в научных журналах, 2 из которых рекомендованы ВАК РФ и включены в международные системы цитирования. Результаты исследования были

представлены на 6 конференциях различного, в том числе самого высокого уровня. Опубликованные работы и автореферат отражают основное содержание диссертационной работы.

По диссертационной работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. Соискатель справедливо указывает на важную роль **пространственно затрудненного** фенольного фрагмента синтезированных соединений в их биологической активности. В связи с этим было бы крайне полезно сравнить биологическую активность этих соединений и аналогично построенных соединений с фенольным фрагментом, не содержащим *трет*-бутильных заместителей в бензольном кольце.
2. За счет чего триэтиламин выступает катализатором в реакциях фосфорилированных *n*-хинонметидов с производными 3,7-диазабикло[3.3.1]нонана (биспидина)?
3. Почему в реакциях алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метилфосфоната с биспидином и его производными, в частности с незамещенным по атомам азота биспидином, не отмечено образования продуктов присоединения с участием обоих атомов азота биспидина, то есть 1:2-аддуктов?
4. Почему замещаемый в реакциях О-алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфоната с N,N-диметилэтилен-1,2-диамином и с N,N-диметилпропилен-1,2-диамином атом хлора связывается (в виде хлороводорода) специально добавляемым триэтиламином в то время, как очень близкий по природе атом азота диметиламиногруппы исходного диамина не «работает» аналогичным образом?
5. Хотя работа изложена логично, последовательно и стилистически выверено, в ней имеются некоторые опечатки, ошибки, неточности (стр. 16, 26, 49, 75, 80, 88, 100 и др.). Например, присутствуют такие «оговорки»: «легко гидролизуемая карбоксильная группа» (стр. 14), «образование аниона на атоме кислорода» (стр. 80), «синтез структур» вместо синтез соединений (стр. 83), «замещение хлорангидридов фосфора» вместо замещение хлора в хлорангидридах кислот фосфора (стр. 26) и др.

Однако перечисленные замечания не являются принципиальными, не влияют на высокую положительную оценку данной работы, при выполнении которой автор проявил незаурядное экспериментальное мастерство и глубокую теоретическую подготовку.

Заключение

В целом работа Шакирова Аделя Маратовича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи в области органического синтеза, а именно: разработка методов синтеза новых соединений, сочетающих в своем составе фрагмент пространственно-затрудненного фенола и функционализированной фосфорильной группы. Полученные соединения могут быть использованы в качестве биологически активных веществ.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности ВАК 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в пунктах: п.1, п.3, п.7.

Таким образом, диссертационная работа Шакирова Аделя Маратовича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, соответствует критериям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор

Шакиров Адель Маратович – заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
профессор, заведующий кафедрой органической химии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна» (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна»)

Тришин Юрий Георгиевич

Контактные данные:

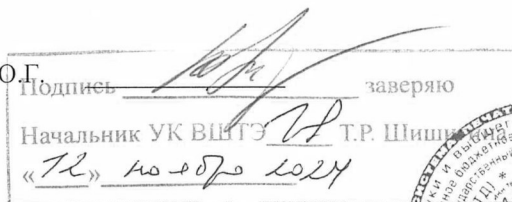
Раб. тел.: +7 (812) 786-66-57;

e-mail: yura.trishin.47@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 02.00.03 (1.4.3) Органическая химия,

Адрес места работы:
191186, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 18.

Тришин Ю.Г.



12 ноября 2024 г.



Бход. № 05-8183
« 19 » 11 2024 г.
подпись