

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шакирова Аделя Маратовича «Синтез и свойства новых фосфонамидов и аминоксифонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Синтез и дизайн новых биологически активных соединений, проявляющих противоопухолевую и антимикробную активности, является важной задачей химии и наук о материалах. В связи с этим в последнее время в органической химии наблюдается интенсивное развитие методов синтеза новых соединений с контролируемыми, за счет химической модификации, функциональными свойствами. Среди таких соединений пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ) представляют особый интерес, т.к. они обладают способностью замедлять процессы пероксидного окисления липидов и снижают окислительный стресс организма. В то же время введение в молекулу фосфорсодержащего фрагмента способствует формированию у нее новых практически полезных свойств, в частности, способности к эффективному транспорту через клеточные мембраны. С учетом этого предпринятое автором рассматриваемой диссертации решение задачи синтеза новых аминоксифонатов и фосфонамидов, содержащих в своей структуре пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, и изучение их биологической активности представляется *перспективным и актуальным*.

Научная новизна диссертационной работы Шакирова А.М. определяется следующим:

- впервые изучены реакции *O*-алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфонатов с алифатическими аминами, содержащими терминальную диметиламиногруппу, *N*-гетероциклический, α -, γ - ацетальные фрагменты; показано, что реакция нуклеофильного замещения атома хлора у атома фосфора приводит к образованию фосфонамидов, содержащих ПЗФ и различные функциональные группы; установлено, что температура проведения реакции оказывает влияние на выход целевых продуктов; алкилированием терминальной диметиламиногруппы полученных фосфонамидов бромалканами с различной длиной алкильного спейсера впервые синтезированы аммониевые соли;

- впервые показано, 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 (этилен/пропилен)-*N*-гетероциклические фрагменты (морфолин, пиперидин, пирролидин) с образованием новых α -аминоксифонатов;

- впервые изучены реакции нуклеофильного 1,6-присоединения аза-Михаэля алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метилфосфоната, катализируемые основаниями с производными 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидинами), содержащими один или два нуклеофильных центра; установлено, что в биспидинах с двумя нуклеофильными центрами, независимо от условий реакции, осуществляется введение одного фрагмента фосфорилированного ПЗФ; для оценки влияния фосфорильного фрагмента на биологическую активность впервые были синтезированы производные биспидина, содержащие ПЗФ-фрагменты, по реакции бензилирования 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил ацетата с производными 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана в присутствии триэтиламина;

- показано, что α -, β -, γ -аминоацетаты реагируют с *O*-алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфонатами, вступают в реакцию 1,6-нуклеофильного присоединения с *изопропил*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)

метилфосфонатом, а также взаимодействуют с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил ацетатом с образованием соответствующих фосфонамидов, аминокфосфонатов и бензиламинов, содержащих ПЗФ-фрагмент.

Практическая значимость проведенных исследований состоит в том, что разработан метод синтеза новых α -аминофосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ, *N,N*-диметил (этилен/пропилен) диаминовые, гетероциклические, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановые и ацетальные фрагменты, основанные на атом-экономной реакции нуклеофильного 1,6-присоединения *N*-нуклеофилов с алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метилфосфонатами. Предложен удобный подход к синтезу новых фосфонамидов, содержащих в одной молекуле ПЗФ и *N,N*-диметил (этилен/пропилен) диаминовые, или *N*-гетероциклические, или ацетальные фрагменты, основанный на использовании реакции нуклеофильного замещения атома хлора в молекуле *O*-алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфоната соответствующими аминами.

Синтезировано 89 новых соединений. Установлено, что фосфонамиды, в структуре которых находятся аммониевые фрагменты, проявляют высокую антибактериальную активность и наилучшую цитотоксичность *in vitro* в отношении опухолевых линий HuTu-80 со значением IC_{50} 3.1 μ М, сопоставимые с цитотоксичностью препарата сравнения Сорафениб, при этом являясь менее токсичными и более селективными при воздействии на нормальные клетки печени Chang liver и WI38. Аминофосфонаты, в структуру которых входят ацетальный и ПЗФ-фрагменты, проявляют высокую активность относительно опухолевых клеток HuTu-80 со значением IC_{50} 11.8 μ М.

Исследования выполнены на высоком научном уровне, с привлечением современного оборудования, что подтверждается публикацией полученных результатов в рецензируемых журналах.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности и обоснованности сделанных выводов диссертационная работа на тему «Синтез и свойства новых фосфонамидов и аминокфосфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент» соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Шакиров Адель Маратович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Мамардашвили Нугзар Жораевич

заместитель директора по научной работе,
заведующий научно-исследовательским отделом 2 «Химия и практическое применение макроциклических соединений» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук,
доктор химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия,
профессор по специальности «Органическая химия»

153045 г. Иваново, ул. Академическая, д.1

Тел. +7 (4932) 336990, E-mail: ngm@isc-ras.ru

06 ноября 2024 г.

Вход. № 05-8185
«19» 11 2024 г.
подпись

А.И.Иванов



Подлинность подписи *Мамардашвили Н.Н.*
удостоверяю:
Ученый секретарь ИХР РАН
06.11.2024 *К.В.Иванов*