

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Сенниковой Валерии Викторовны «2Н-1,2-Бензоксафосфинины в синтезе новых фосфорсодержащих полициклических структур и фосфанеофлавоноидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия.

Одно из популярных и перспективных направлений современной разработки новых лекарственных препаратов («drug design») – создание органических молекул, объединяющих в своем составе два известных биологически активных фрагмента различного типа. Такая стратегия часто приводит к выявлению высоко активных органических производных, биологическая активность которых не является простой суммой действия двух известных соединений, а является результатом их синергетического действия и такие препараты оказывается высоко эффективными для лечения различных заболеваний. Работа В.В. Сенниковой является примером успешного применения такой стратегии для объединения в составе органической молекулы комбинации двух структурных фрагментов: кумаринового или флавоноидного и фосфининового. Создание методов синтеза подобных структур и исследование их биологической активности и механизмов действия является **важным и актуальным** для выявления потенциальных соединений-лидеров с перспективой дальнейшей разработки и биомедицинского применения.

Следует отметить, что до начала работы докторантки соединения указанных выше структурных классов либо вообще не были известны, либо были представлены в литературе единичными примерами, в большинстве случаев описанными в работах авторского коллектива сотрудников лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова. Учитывая недостаточную разработанность данного научного направления, можно считать, что представленные в диссертации данные характеризуются значительной научной **новизной**.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом, изложена на 152 страницах текста, содержит 4 таблицы, 51 рисунок, 62 схемы и состоит из введения, трех глав, списка сокращений, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 154 наименования.

В первой главе диссертации представлен литературный обзор по теме «Получение и свойства кумаринов, флавоноидов, а также их Р-содержащих аналогов», обобщающий материалы по основным методам синтеза и исследованию химических свойств кумаринов, флавоноидов и их фосфорсодержащих структурных аналогов, а также их биологической активности. В основном цитируются работы различных исследовательских групп за последние 10 лет. Обзор хорошо структурирован, легко читается и логично связан с результатами собственных исследований автора. На основании представленных данных сделан вывод о важности синтеза кислородсодержащих гетероциклических соединений – кумаринов и флавоноидов, малой исследованности их фосфорсодержащих аналогов – фосфининов и фосфанеофлавоноидов, и намечены наиболее перспективные пути развития химии фосфорсодержащих кумаринов и флавоноидов: использование кумаринов в качестве диполярофилов в многокомпонентных реакциях циклоприсоединения; функционализация кумаринов и неофлавоноидов по ароматическим фрагментам; трансформации полученных фосфонатов с получением соединений новых классов – галогенангидридов, амидов и т.п. Далее эти направления развиваются автором в его собственной работе.

Исходя из данных обзора литературы сформулирована **цель** исследования: синтез новых полициклических азот-, фосфорсодержащих структур, фосфанеофлавоноидов, на платформе 2*H*-1,2-бензоксафосфининов и изучение их противоопухолевой активности.

Для достижения поставленной цели автором последовательно решались следующие **основные задачи**:

- Исследование реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения различных диполей с 2*H*-1,2-бензоксафосфининами.
- Синтез новых фосфанеофлавоноидов и изучение возможности их функционализации.
- Синтез новых функциональнозамещенных каркасных фосфонатов несимметричного типа.
- Изучение цитотоксичности в ряду синтезированных соединений.

Наиболее яркими научно-практическими достижениями работы представляются:

- Впервые осуществленные диастереоселективные реакции [3+2]-циклоприсоединения 2H-1,2-бензоксафосфининов с 1,3-диполями (нитроном, азометинилидами) с получением ранее не описанных в литературе спироисочлененных азот-, фосфорсодержащих полициклических структур.
- Оригинальные реакции 2H-1,2-бензоксафосфининов с различными фенолами в трифтормукусной кислоте как метод получения новых функционализированных фосфанеофлавоноидов с различными функциональными группами и органическими радикалами в составе продуктов.
- Применение реакции Манниха для синтеза новых аминометилированных производных фосфанеофлавоноидов; выявление различного протекания данной реакции в зависимости от природы амина и фосфанеофлавоноида (можно получать продукты, содержащие одну или две аминометильные группы).
- Впервые осуществленный синтез дигалогенсодержащих производных фосфанеофлавоноидов при исчерпывающем бромировании фосфанеофлавоноидов элементным бромом.
- Получение новых несимметричных каркасных фосфонатов с различными терминальными функциональными группами (атомы галогенов, кислотная, карбонильная группа, алифатические радикалы).
- Выявленные в результате тестирования цитотоксичности синтезированных фосфорсодержащих соединений вещества с высокой цитотоксической активности, превышающей препарат сравнения (5-фторурацил), и при этом с очень высоким индексом селективности по отношению к раковым и здоровым клеткам.

Следует подчеркнуть высокий теоретический и экспериментальный уровень работы, а также подробное представление материала в обсуждении результатов. В обсуждении результатов подробно проанализированы ключевые особенности ЯМР и масс-спектров спектров выделенных продуктов; представлены изображения

спектров полученных соединений, приведены данные об особенностях их выделения и очистки.

В *экспериментальной части* диссертации приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Приведены сведения о синтезе целевых соединений и использованных экспериментальных методах. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Значительное число ключевых соединений охарактеризованы данными рентгеноструктурного анализа.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 7 печатных работах, в том числе в 2 статьях в рецензируемых научных журналах (одна из них – в журнале первого квартиля) и 5 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

На основании анализа текста работы и публикаций автора можно заключить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по диссертации могут быть сделаны некоторые частные замечания:

1. В обзоре литературы и обсуждении результатов не всегда указаны выходы конкретных получаемых продуктов; в обзоре литературы выходы часто вообще не приводятся, а в обсуждении результатов указываются диапазоны выходов в общем представлении реакции. Желательно было бы указывать выходы для конкретных соединений, что позволило бы сделать вывод о влиянии заместителей в структуре реагентов (доноры, акцепторы, объемные группировки) на протекание целевой реакции и её субстратных ограничениях.
2. В начале некоторых разделов обсуждения результатов (например, раздел 2.1) приводится краткий обзор литературных данных по проблематике раздела.

Стоило бы представить эти данные в обзоре литературы, а в обсуждении результатов ссылаться на соответствующий его раздел.

3. Почему при исследовании реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения к фосфакумаринам начали с нитрона, а не с более активного азометинилида? Следовало бы пояснить выбор 1,3-диполей для исследования (их реакционная способность, электронные требования – электронодефицитные и электроноизбыточные и соответственно склонность реагировать с выбранными фосфорсодержащими субстратами, потенциальная биологическая активность продуктов и т.п.).
4. С. 41 (раздел 2.1.1) и далее: желательно было бы обсудить и изобразить на схеме реакции геометрию сочленения изоксазолинового и фосфорсодержащего циклов в продукте реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. В этом разделе приведены данные двумерной ЯМР спектроскопии соединения 7, которые могли бы позволить установить стереохимию.
5. С. 53 обсуждения результатов, соединение 15: в тексте указано, что данное соединение выделялось колоночной хроматографией с использованием смесей этилацетата, гексана, хлористого метилена и этанола в качестве элюента, однако в экспериментальной части для соединения 15 упоминаются только два из этих растворителей.
6. Стоило бы пояснить, с чем связан значительный разброс выходов целевых продуктов, получаемый по одной и той же реакционной схеме (например, с. 44, схема 2.4 – выходы продуктов от 10 до 65%): связан ли он с особенностями протекания реакций, или различной успешностью выделения и очистки продуктов.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной и имеющей существенное значение для развития органической химии задачи разработки методов синтеза новых полициклических фосфорсодержащих соединений с перспективной биологической активностью. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3. Органическая химия.

На основании проведенного анализа можно заявить, что представленная работа удовлетворяет требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Сенникова Валерия Викторовна, безусловно, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
профессор, заведующая лабораторией биологически
активных органических соединений химического факультета
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова»

12 сентября 2023 г.

 Белоглазкина Елена Кимовна

Контактные данные: Раб. тел.: +7(495)9391234; e-mail: bel@org.chem.msu.ru

Специальности, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
1.4.3 (02.00.03) - Органическая химия, 1.4.8. (02.00.08) - Химия
элементоорганических соединений

Адрес места работы: 11999, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

Подпись Белоглазкиной Е.К. заверяю

*М.Д. декана химического
факультета, г.Х.Н.*

Вход. № 05-7732
«25» 09 2023 г.
подпись *Bel.*



Карлов С.С.