

ОТЗЫВ

официального оппонента Иевлева Михаила Юрьевича
на диссертацию **Нгуен Хоанг Бао Чан** на тему «Синтез и свойства новых диарилметилфосфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Нгуен Хоанг Бао Чан посвящена направленному синтезу новых функционализированных диарилметилфосфонатов, содержащих 2,6-ди-*трет*-бутилфенольный фрагмент, а также изучению их противоопухолевой активности. Данная работа является логичным и значимым продолжением многолетнего цикла работ лаборатории элементоорганического синтеза (ЭОС) им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, проводимых под руководством профессора Бурилова Александра Романовича и связанных с разработкой методов модификации фосфорсодержащих органических соединений и поиском среди них новых биологических активных веществ.

Пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ), такие как производные 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола, являются известными антиоксидантами, в связи с чем их объединение с заведомо фармакологически перспективными фосфорильными группами и модифицируемым ароматическим или гетероциклическим кольцом обуславливает весьма эффективную стратегию синтеза новых препаратов, способных селективно активироваться или проявлять цитотоксичность в условиях опухолевого окислительного стресса. С учетом того, что злокачественные новообразования и связанная с ними смертность представляют собой серьезную проблему для здравоохранения, исследования, проведенные соискателем, являются крайне **значимыми** для современной науки, что свидетельствует об **актуальности избранной темы** диссертации.

В более ранних работах научной группы соискателя были изучены методы получения различных диарилметилфосфонатов в заданном функциональном обрамлении. В частности, разработаны способы модификации фосфорсодержащих производных ПЗФ, главным образом, в направлении получения аминфосфонатов и фосфонамидов. Проведены целенаправленные исследования широкого ряда соединений, включающие введение в структуру соединений различных фармакофорных фрагментов и

сравнительный анализ их биологической активности. Однако, отправным моментом к рецензируемой работе, по всей видимости, стало обнаружение того, что производные, содержащие ПЗФ фрагмент и две терминальные аминогруппы в ароматическом кольце, проявляют высокую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеточным линиям с хорошим индексом селективности. Ранее уже была показана на отдельных примерах возможность модификации указанных аминогрупп диарилметилфосфонатов с образованием амидных (ацилирование и хлорацелирование), мочевиновых (реакция с фенилизотиоцианатом) и тиомочевиновых фрагментов (реакция с фенилизотиоцианатом), однако до настоящего исследования изученный ряд соединений оставался достаточно ограниченным.

Нгуен Хоанг Бао Чан была существенно расширена библиотека диарилметилфосфонатов с ПЗФ фрагментом путем использования в реакции с диаминопроизводными самых разнообразных не апробированных ранее арилизоцианатов (как с донорными, так и с акцепторными заместителями), галогенангидридов и изатинов. Кроме того, полученные продукты с терминальными хлоралкильными фрагментами были впервые вовлечены в целый ряд дальнейших превращений, включающий нуклеофильное замещение галогена на азидный фрагмент (с последующей успешной реализацией азид-алкинового циклоприсоединения) или аминокислотный остаток. Для большинства соединений впервые исследованы противоопухолевые свойства, на основании чего выявлена корреляция «структура–активность». Все это демонстрирует **высокую степень новизны исследований**, проведенных соискателем, и **научную ценность полученных им результатов**.

Текст рукописи диссертации достаточно объемный. Вместе с приложениями он включает 201 страницу компьютерного текста, содержит 8 таблиц, 24 схемы, 67 рисунков, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы, включающего 175 источников.

Отдельно стоит отметить очень грамотно подобранный соискателем иллюстрационный материал (особенно рис. 1.14-1.20), позволяющий более наглядно понять современные тенденции в синтезе противоопухолевых соединений, которым посвящена **первая глава** диссертации (литературный обзор), и оценить степень развития исследуемой области. На основе представленных данных, можно сделать вывод о том, что ПЗФ действительно

представляют большой интерес, как основа для получения новых соединений с потенциальной противоопухолевой активностью, а их фосфорилирование, наряду с последующим введением амидных и мочевиновых фрагментов представляет собой перспективную, но малоизученную стратегию создания фармацевтических препаратов нового поколения.

Вторая глава (обсуждение результатов) традиционно является основной, и включает в себя описание и интерпретацию данных, полученных соискателем непосредственно в ходе выполнения диссертационной работы. Так, Нгуен Хоанг Бао Чан впервые осуществлен целенаправленный синтез функционально замещенных диарилметилфосфонатов с ПЗФ-фрагментом: получены новые производные мочевины (арильные и 2-хлорэтильные), а также амидные, азидные, триазольные и изатинсодержащие структуры. Отдельно стоит отметить тщательную оптимизацию условий реакции, проведенную исследователем: подбор необходимого избытка действующего реагента в зависимости от его структуры (схемы 2.4 и 2.7) и температурного режима в зависимости от целевого продукта (схема 2.12 и таблица 2.7). Крайне положительное впечатление производит также успешное вовлечение полученных соединений в дальнейшие превращения – оптимизация условий для селективного синтеза бис-азидов и демонстрация их эффективности в клик-реакциях с получением триазолов. Это свидетельствует о практически неограниченном потенциале исследуемой группы диарилметилфосфонатов для направленной модификации с целью тонкой настройки их химических и биологических свойств. Дополняют все это синтетическое многообразие воодушевляющие результаты анализа *in vitro* цитотоксичности 92 соединений, которые показали, что бромметильные группы повышают активность, окисление до хинонметидов усиливает этот эффект, а природа заместителя в мочеvine определяет селективность. Данный аспект раскрывает **высокую практическую значимость** результатов исследования для современной науки.

В третьей главе (экспериментальная часть) приведены данные физико-химических методов исследования, а также протоколы синтетических операций и биологических исследований. Диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне и соответствует всем современным трендам органической химии. **Полученные результаты не вызывают сомнений**, ввиду того, что структуры всех синтезированных соединений

надежно и достоверно охарактеризованы современными спектральными методами, включая ИК-спектроскопию, ЯМР-спектроскопию на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P (в т.ч. корреляционные методы), масс-спектрометрию MALDI, а также в ряде случаев рентгеноструктурный анализ. Методики подробны и при необходимости легко воспроизводимы.

Заключение, состоящее из 7 пунктов, завершает содержательную часть рукописи. Все итоговые рассуждения соискателя опираются на конкретные экспериментальные результаты, полученные при его непосредственном участии, в связи с чем сделанные **выводы логичны и вполне обоснованы**.

По результатам исследования Нгуен Хоанг Бао Чан в соавторстве подготовлены и опубликованы 3 статьи, вышедшие в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для размещения материалов диссертаций и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus (одна из которых в издании первого квартиля Q1), получен 1 патент на изобретение, а также издано 7 тезисов докладов научных конференций различного уровня. Содержание опубликованных работ **соответствует материалу диссертации и полностью отражает** ее суть и научные положения, выносимые на защиту. Автореферат полностью **соответствует содержанию диссертации**, а также отражает ее основную идею и выводы, которые являются четко сформулированными и **обоснованными**.

Результаты диссертационного исследования могут быть востребованы в учебной и научной деятельности российских и зарубежных образовательных и исследовательских организаций, а также научными группами, работающими в области химии полифункциональных органических соединений. Данные биологических испытаний способны заинтересовать профильные учреждения, осуществляющие скрининг веществ для поиска новых действующих компонентов фармацевтических препаратов.

Диссертация Нгуен Хоанг Бао Чан безусловно представляет собой очень качественную, объемную и целостную работу, которая вызывает исключительно положительные впечатления. Тем не менее, некоторые вопросы, которые закономерно возникают при прочтении любого научного исследования, заслуживают разъяснения от соискателя:

(1) Автором не объясняется почему только метил- и этилзамещенные пиридинсодержащие структуры **7a,б** в реакции с акцепторными

арилизоцианатами (схема 2.5, стр. 64) образуют неразделимые смеси продуктов, а изопропил- и фенилпроизводные **7в,г** в свою очередь реагируют вполне селективно, образуя дизамещенные мочевины (схема 2.6, стр. 65). Это как-то связано с особенностями растворимости продуктов или строением исходных субстратов? Наблюдались ли в каких-либо других случаях димеризация изоцианатов, и о чем это может свидетельствовать в контексте схемы 2.5?

(2) Комплексом методов, включающим корреляционную ЯМР спектроскопию, соискателем достоверно доказано, что в результате взаимодействия диарилметилфосфонатов **8** с производными изатина образуются монозамещенные продукты **30, 32-34** с участием аминогруппы находящейся в *орто*-положении к фосфорсодержащему заместителю (стр. 81-82). Чем обусловлена такая региоселективность процесса, ведь данная аминогруппа является стерически значительно менее доступной? Кроме того, в экспериментальной части для продуктов указана именно (*Z*)-конфигурация образующегося имида (стр. 148-154), однако в обсуждении результатов этот момент не комментируется.

(3) Местами имеется небольшое несогласование экспериментальной части и обсуждения результатов. Так, на схеме 2.29 (стр. 94) исходным соединением являются диарилметилфосфонаты **35**, дипролинзамещенным продуктам реакции присвоены шифры **45** и **46**, а указанное время взаимодействия составляет 4 ч (стр. 95). В то же время, в эксперименте (стр. 166) исходные хлорпроизводные обозначены номером **28**, продукты взаимодействия с L-пролином обозначены номерами **47а,б** (стр. 168), а время реакции – 8 часов.

(4) Помимо вышеуказанного, явно технического момента, возникает вопрос, относительно стереохимического состава продуктов реакции диарилметилфосфонатов **35а,б** с энантимерно чистыми D- и L-пролинами. Соискателем на основе ЯМР-спектров утверждается, что в результате взаимодействия образуется смесь двух диастереомеров с различной конфигурацией метинового атома углерода C-7 (конфигурация пролинового фрагмента определяется используемым реагентом и должна быть постоянна). В таком случае, не являются ли данные диастереомерные смеси, полученные отдельно на основе D- и L-пролинов, попарно энантиомерными друг другу (**45а** и **46а**, **45б** и **46б**) и как это согласуется с имеющимися спектральными

данными?

(5) В работе присутствуют отдельные опечатки и грамматические неточности: например, на стр. 7 («мочевинны»), на стр. 68 («важным в разработки»), на стр. 142 («концертировали») и другие. На рис. 2.12 (стр. 71) в подписи к динамическим ЯМР ^{31}P спектрам ошибочно приведен шифр **23a** вместо **22a**. В тексте на стр. 89 бис-азиды ошибочно обозначены шифрами **43a,б** и **44a,б** вместо **36a,б** и **41a,б** соответственно. Также, на схеме 2.13 (стр. 90), по всей видимости избыточно, указаны заместители $\text{R} = i\text{Pr}$ (**в**), Ph (**г**), так как соответствующие исходные соединения (**36в,г** и **41в,г**), согласно тексту работы, не вовлекались в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения. Кроме того, на рис. 2.4 (стр. 56) в разделе «Наше текущее исследование» приводится крайне интересный фрагмент 1,2,3-триазол-4,5-дикарбоновой кислоты (по всей видимости продукт аналогичной клик-реакции с участием ацетилендикарбоновой кислоты), который, к сожалению, не упоминается далее в работе.

(6) В экспериментальной части иногда встречаются чересчур разговорные выражения, например: «масло смешали с ацетоном, из смеси выпал осадок» (стр. 159), «удаляли растворитель из маточника и добавляли ацетона» (стр. 161), а также неточности в номенклатуре: названия соединений **47a** и **48a** (стр. 171) не содержат упоминания ионов калия, подразумевающихся структурной формулой, но включают загадочный «метилигидроген».

Стоит отметить, что приведенные вопросы и замечания совершенно не умаляют значимости и не снижают качества данного крайне основательного и большого синтетического исследования. Диссертация Нгуен Хоанг Бао Чан представляет собой целостную и **завершенную** научно-исследовательскую квалификационную работу на актуальную тему, связанную с синтезом новых фосфорсодержащих органических соединений.

Диссертация **соответствует паспорту** заявленной научной 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».

Научные результаты соискателя можно квалифицировать как **решение значимой задачи в области современной синтетической органической**

химии, состоящей в создании новых препаративных подходов к получению труднодоступных полифункциональных органических соединений.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная научно-квалификационная работа на тему «Синтез и свойства новых диарилметилфосфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент», **соответствует всем требованиям**, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, в действующей редакции), а её автор, **Нгуен Хоанг Бао Чан**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

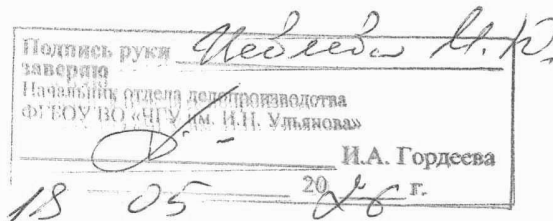
Отзыв составил:

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

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»)



«18» мая 2026 года

Вход. № 05-9000
« 03 » 06 20 26 г.
подпись