

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата химических наук **Нгуен Хоанг Бао Чан** на тему: «Синтез и свойства новых диарилметилфосфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент»
по специальности 1.4.3. Органическая химии

Диссертационное исследование Нгуен Х.Б.Ч. посвящено направленному синтезу новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент (ПЗФ), и изучению их цитотоксической активности. Работа выполнена в русле современных стратегий создания противоопухолевых агентов, воздействующих на окислительно-восстановительный гомеостаз опухолевых клеток. Актуальность темы обусловлена необходимостью поиска эффективных и селективных соединений для терапии онкологических заболеваний, а также потребностью в расширении библиотек гибридных молекул на основе ПЗФ и фосфорсодержащих фрагментов.

Диссертация изложена на 201 странице, содержит 8 таблиц, 24 схемы, 67 рисунков и состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы (175 наименований) и приложения. Литературный обзор систематизирует современные тенденции в синтезе противоопухолевых соединений, особое внимание уделено роли активных форм кислорода и редокс-баланса, а также месту фенольных и пространственно-затрудненных фенольных структур. Обзор написан критически и логично подводит к задачам исследования.

В экспериментальной части (глава 2) автором представлены результаты по синтезу и функционализации диарилметилфосфонатов, включая получение мочевиновых, амидных, изатинсодержащих, азидных и триазольных производных, а также хинонметидов и водорастворимых аналогов на основе

аминокислот. Глава 3 содержит подробное описание экспериментальных методик и спектральных данных. Работа выполнена на высоком современном уровне с использованием ЯМР (включая 2D-корреляции), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ESI-TOF), элементного анализа и PCA. Всего синтезировано и охарактеризовано 92 новых соединения.

В качестве сильной стороны работы стоит отметить ее масштаб и систематичность. Разработаны препаративные методы получения широкого ряда производных (мочевины, амиды, имины, азиды, триазолы, хинонметиды, конъюгаты с аминокислотами) с выходами от умеренных до высоких (42–93%). Исследовано влияние природы диаминового фрагмента, фосфонатных групп и заместителей в изоцианатах на селективность реакций, что позволило оптимизировать условия синтеза.

Высокий уровень подтверждения строения. Для всех ключевых соединений приведены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , масс-спектры. Присутствуют двумерные корреляции (COSY, HSQC, HMBC). Отдельно стоит отметить, что автор помнит про важность измерения температуры плавления для полученных продуктов, что облегчает понимание чистоты полученных соединений его последователями. Кроме того, при получении солей калия автор отдельно проверяет наличие калия по данным элементного анализа.

Цитотоксический скрининг и SAR. Проведено систематическое исследование *in vitro* на широкой панели опухолевых (M-HeLa, MCF-7, HuTu80, A-375 и др.) и нормальных клеточных линиях. Выявлены четкие закономерности «структура–активность»:

Замена хлорметильных групп на бромметильные в амидах резко повышает активность (**25a**, $\text{IC}_{50} = 0.9$ мкМ на M-HeLa, $\text{SI} = 5.8$). Окисление ПЗФ-фрагмента до хинонметида усиливает цитотоксичность (соединение **23b**,

$IC_{50} = 5.1$ мкМ на M-HeLa). Введение нитрогруппы в арильный фрагмент мочевины (**206**) придает селективность в отношении линии HuTu80 ($SI = 5.6$).

Механистические исследования. Показано, что соединения-лидеры (**206**, **236**, **25a**) индуцируют образование активных форм кислорода в опухолевых клетках в дозозависимом режиме, что подтверждает прооксидантный механизм действия.

Практическая значимость. Разработанные методы используют доступные реагенты. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего дизайна противоопухолевых агентов. Материал диссертационного исследования адекватно отражен в автореферате, а также в 3 научных статьях и 1 патенте. Результаты работы были также представлены на российских и международных конференциях. Разработанные автором синтетические методы могут быть с успехом использованы в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН), Санкт-Петербургском государственном университете (СПбГУ), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук (ИРИХ СО РАН), а также в других научных коллективах.

По содержанию диссертации имеются следующие замечания и вопросы:

1. Расхождения в элементном анализе. Первые несколько десятков продуктов сходятся практически идеально, что создает ситуацию близко к эталонной. Однако далее для ряда синтезированных соединений экспериментальные значения содержания элементов (особенно углерода) существенно отклоняются от рассчитанных (более чем на 0,4%, а в ряде случаев – на 1–2%). Ниже приведен перечень соединений,

для которых расхождение по одному или нескольким элементам превышает 0,4% (данные из раздела 3.3 диссертации):

21a (C: +1,19%); **21б** (C: +1,15%); **21в** (C: +1,85%); **21г** (C: +1,91%); **22a** (C: +1,24%); **22б** (C: +1,84%); **22г** (C: +1,79%); **23a** (C: +2,17%); **23б** (C: +1,21%); **23в** (C: +1,21%); **23г** (C: +1,33%); **24a** (C: +1,86%); **24б** (C: +1,84%), **24г** (C: +1,93%); **30a** (C: +1,18%); **32a** (C: +1,26%); **32б** (C: +1,19%); **32г** (C: +1,19%); **33a** (C: +1,29%); **33б** (C: +1,26%); **34a** (C: +1,21%); **34б** (C: +1,19%); **34г** (C: +1,20%); **36a** (C: +1,46%); **36б** (C: +1,23%); **39в** (C: +1,84%); **41a** (C: +1,13%); **41б** (C: +2,26%); **41г** (C: +1,46%); **37a** (C: +1,05%); **37б** (C: +2,17%); **37г** (C: +1,28%); **38a** (C: +1,95%); **38б** (C: +1,18%); **40a** (C: +1,31%); **43a** (C: +1,72%); **43б** (C: +1,19%); **44a** (C: +1,27%); **44б** (C: +1,21%); **45a** (C: +1,24%); **45б** (C: +1,45%); **49a** (C: +1,59%); **49б** (C: +1,08%).

Автору следовало либо доочистить и досушить целевые продукты, либо выполнить расчет элементного состава с учетом соответствующего количества сольватов и скорректировать выход этих продуктов.

2. Почему в качестве основной платформы выбраны именно диарилметилфосфонаты, а не их фосфонамидные аналоги, учитывая, что последние могли бы улучшить водорастворимость (важно для *in vivo*)? Исследовалась ли стабильность P–C связи в фосфонатах в биологических средах?
3. Соединение **25a** (бромацетамид) проявляет высокую активность на M-HeLa (0.9 мкМ), но также достаточно активен на нормальных клетках (5.2 мкМ на Chang liver). Можно ли повысить терапевтический индекс за счет дальнейшей модификации (например, введения таргетных групп)?
4. Выход стоит указывать не только в процентах, но и по массе.
5. На большинстве схем в главе 2 отсутствуют выходы на схемах реакции.
6. В экспериментальной части в названиях соединений стоит указывать, если автор получает смесь диастереомеров.

Ниже перечислены опечатки и стилистические погрешности, обнаруженные в тексте диссертации:

- На рисунке 1.9 молекула метанола уходит на второй стадии процесса, а не на третьей.
- После общепринятых сокращений времени точка не ставится.
- На странице 108 допущена опечатка в слове «хломатограф».
- Для соединений 13в и 13б указана неправильная брутто-формула. Вместо $C_{48}H_{52}N_5O_6P$ должно быть $C_{48}H_{56}N_5O_8P$
- На странице 10, в разделе "На защиту выносятся следующие положения:", слово "следующий" должно быть "следующие".
- На странице 70, в предложении "Таким образом, нами впервые были что эффективные условия селективного синтеза нового ряда...", пропущено слово, возможно, "найжены" или "разработаны". Предложение должно звучать как "Таким образом, нами впервые были найжены эффективные условия селективного синтеза нового ряда..." или "Таким образом, нами впервые были разработаны эффективные условия селективного синтеза нового ряда...".
- На странице 72, в предложении "Наличие териминальной хлорэтильной группы в получениях соединениях открывает перспективу их дальнейшей модификации...", слово "териминальной" должно быть "терминальной".
- На странице 81, в предложении "Структура и состав полученных моно-N-замешенных продуктов...", слово "замешенных" должно быть "замещенных".

Вместе с тем, указанные замечания носят в основном редакционный и рекомендательный характер и не умаляют высокой научной и практической значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает

требованиям п.п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Нгуен Хоанг Бао Чан, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:
Доктор химических наук,
Заведующий лаборатории № 103 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН)
Чусов Денис Александрович



19.05.2026 г.

Контактные данные:

Телефон: +74991359291

Адрес электронной почты: chusov@ineos.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
1.4.3. Органическая химия

Адрес места работы:

119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, 28.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук»

Тел: +74991359291; e-mail: chusov@ineos.ac.ru

Подпись заведующего лаборатории № 103 ФГБУН ИНЭОС РАН Чусова Д.А. заверяю,

Ученый секретарь ИНЭОС РАН,
кандидат химических наук, Гулакова Е. Н.

