

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Нгуен Хоанг Бао Чан «Синтез и свойства новых диарилметилфосфонатов, содержащих пространственно-затруднённый фенольный фрагмент», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Нгуен Хоанг Бао Чан посвящена направленному синтезу новых функционально замещённых диарилметилфосфонатов, содержащих пространственно-затруднённый фенольный (ПЗФ) фрагмент, и изучению их цитотоксической активности. Работа выполнена в русле современных стратегий создания противоопухолевых агентов, воздействующих на редокс-гомеостаз опухолевых клеток и, безусловно, является актуальной. Автором работы выбор ПЗФ-фрагмента обусловлен его использованием в предшествующих исследованиях, показавших цитотоксичность родственных структур, а также его потенциальной способностью влиять на редокс-баланс в опухолевых клетках. Предложенные в работе модификации позволяют варьировать заместители и изучать зависимости «структура–активность», а расширение круга производных ПЗФ даёт возможность накопить экспериментальный материал и установить связь биологических свойств с характером вводимых фрагментов. Таким образом, работа вносит вклад в развитие методов синтеза новых органических соединений и расширяет представления о структурной модификации диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент.

Автором впервые синтезированы новые функционально замещённые диарилметилфосфонаты, содержащие ПЗФ-фрагмент: диарил- и диалкилмочевины, хинонметиды, бромметил- и полихлоралкиламида, изатинсодержащие имины, азиды, 1,2,3-триазолы, а также водорастворимые производные с остатками пролина и цистеина. Всего получено и охарактеризовано 92 новых соединения. Структуры полученных соединений доказаны с использованием широкого арсенала современных физических методов исследования: спектроскопией ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрией, данных элементного анализа. Проведён систематический анализ цитотоксической активности *in vitro*. Установлены структурные закономерности, определяющие цитотоксический эффект: наличие бромметильных групп повышает активность (соединение **25a** –  $\text{IC}_{50} = 0.9$  мкМ на M-HeLa,  $\text{SI} = 5.8$ ), окисление до хинонметидов усиливает цитотоксичность (**23b**,  $\text{IC}_{50} = 5.1$  мкМ на M-HeLa), а природа заместителя в арилмочевинном фрагменте влияет на селективность (**20b**,  $\text{IC}_{50} = 13.2$  мкМ на HuTu80,  $\text{SI} = 5.6$ ). Для этих соединений показана способность индуцировать образование активных форм кислорода в опухолевых клетках.

Автореферат оформлен хорошо, результаты опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Тем не менее, при ознакомлении с авторефератом возникли следующие замечания:

1. На схеме 6 (стр. 12) в структурах соединений **8а,б,г**, по-видимому, допущена опечатка: у атома фосфора указана группа «ОН» вместо «OR». На рисунке 3 в названии препарата сравнения приведено «докрubiцин» вместо «доксорубицин». На рисунке 4 также встречаются неточности (у фосфора на схеме указано «P–ОН» вместо «P=O», слово «значениям» написано с ошибкой («значеним»), в словах «доксорубицин» и «сорафениб» пропущены окончания).
2. В работе показано, что при получении азидов из 2-хлорэтилмочевин (**21а** и **22а,б**) происходит внутримолекулярная циклизация с образованием пиримидин-2-онов. Автор указывает, что циклизация наблюдается при повышении температуры до 100°C и увеличении времени реакции до 16 ч. Каким образом метиновый атом углерода, становится в этих условиях реакционноспособным?

Указанные замечания не снижают общей положительной оценки работы.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности и обоснованности сделанных выводов диссертационная работа на тему «Синтез и свойства новых диарилметилфосфонатов, содержащих пространственно-затруднённый фенольный фрагмент» соответствует требованиям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Нгуен Хоанг Бао Чан 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 1.4.3. (02.00.03 – Органическая химия),  
профессор по специальности «Органическая химия»

153045 г. Иваново, ул. Академическая, д. 1  
Тел. +7 (4932) 336246, E-mail: [ngm@isc-ras.ru](mailto:ngm@isc-ras.ru)

21 мая 2026 г.

Подпись Мамардашвили Н.Ж. заверяю



Вход. № 05-2016  
«08» 06 2026 г.  
подпись