

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Потапова Ильи Дмитриевича на тему:  
«Взаимодействие фосфониево-иодониевых илидов с алкинами – путь к направленному синтезу новых фосфорсодержащих гетероциклов.

Хемоселективность и механизмические аспекты»

по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3 Органическая химия

Диссертационная работа Потапова И.Д. посвящена прежде всего изучению реакционной способности смешанных фосфониево-иодониевых илидов – исключительно интересного, крайне необычного и малоизученного класса соединений с разделенными зарядами. Она является продолжением цикла работ, начатых под руководством академика Н.С. Зефирова и продолжающихся на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза в группе доцента Т.А. Подругиной. Реакция гетероциклизации смешанных фосфониево-иодониевых илидов с алкинами открывает путь к созданию новых фосфорсодержащих гетероциклических соединений, перспективных, в том числе, для решения актуальных задач медицинской химии. Диссертационная работа Потапова И.Д. представляет собой подлинно междисциплинарное исследование, включающее в себя органический синтез, изучение с привлечением современного арсенала физико-химических методов механизмов органических превращений и скрининг биологической активности новых соединений. Актуальность избранной темы, степень обоснованности положений, выносимых на защиту, научных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна не вызывают сомнений.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, включающего 142 источника, а также приложения.

Литературный обзор включает три раздела. В первом представлены сведения о известных фосфорсодержащих фармакологических препаратах. Специальное внимание уделено фосфиноксидам, привлекающим в последние

годы большое внимание при создании новых физиологически активных веществ, поскольку фосфиноксидная группа метаболически стабильна и может выступать в качестве сильного акцептора водородной связи при взаимодействии с белком-мишенью. Во втором и третьем разделах разбираются особенности реакций солей иодония (III) и иодониевых илидов соответственно. Автор подробно описывает известные механизмы превращений, в том числе, включающие стадию одноэлектронного переноса; обсуждаются методы доказательства участия SET-процессов. Содержание литературного обзора полностью соответствует выполненному экспериментальному исследованию.

Обсуждение результатов, полученных при выполнении диссертационной работы, состоит из пяти логически связанных частей: синтез смешанных фосфониево-иодониевых илидов, исследование процесса их фотолиза, изучение влияния условий проведения реакции гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами на хемоселективность процесса, импульсный фотолиз 9-этинилфенантрена, исследование антипролиферативной активности ряда синтезированных  $\lambda^5$ -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов.

В этой главе приведен синтез серии из девятнадцати смешанных фосфониево-иодониевых илидов, в том числе двенадцати ранее в литературе не описанных, и обсуждаются особенности получения целевых соединений в зависимости от природы ароматических заместителей при атоме фосфора, электроноакцепторной стабилизирующей группы и заместителей в фенилиодониевом фрагменте. Наибольший интерес представляют разделы, посвященные использованию синтезированных смешанных фосфониево-иодониевых илидов в реакциях гетероциклизации с алкинами, ведущих к образованию фосфонийзамещенных фуранов и/или  $\lambda^5$ -фосфинолинов. Здесь нужно выделить прежде всего установление механизма образования  $\lambda^5$ -фосфинолинов, проведенное с использованием метода ЭПР. Очень эффективно выглядит обнаруженная корреляция между направлением реакции гетероциклизации и энергией ионизации используемого алкина. Наконец, практическое значение имеет предложенная методика проведения гетероциклизации в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбоновой

кислоты, позволяющая существенно повысить выход фосфонийзамещенного фурана при использовании алкинов с низкой энергией ионизации. Поиск условий хемоселективного синтеза фосфонийзамещенных фуранов тем более важен, что проведенные автором исследования показали более высокую антипролиферативную активность фосфонийзамещенных фуранов в сравнении с  $\lambda^5$ -фосфинолинами и цисплатином, сохраняющуюся и на цисплатин-резистентных клетках. Отметим, что репрезентативность результатов биологических испытаний была обеспечена, в том числе, за счет получения достаточно обширных библиотек как фосфонийзамещенных фуранов, так и  $\lambda^5$ -фосфинолинов.

Экспериментальная часть диссертации соответствует всем общепринятым стандартам для синтетических работ подобного рода. Строение и свойства полученных автором соединений надежно установлены с использованием совокупности физико-химических методов. Яркий пример – виртуозное владение методом ЯМР при установлении строения (3-метил-1,1,4-трифенил-1 $\lambda^5$ -фосфинолин-2-ил)(фенил)метанола (9ja').

Работа прошла необходимую апробацию. Материал диссертационного исследования адекватно отражен в автореферате, изложен в четырех научных статьях, опубликованных в открытой печати, и был представлен на российских и международной конференциях. Полученные Потаповым И. Д. результаты могут быть с успехом использованы для создания новых медицинских препаратов и прекурсоров для тонкого органического синтеза.

По содержанию диссертации можно сделать следующие замечания и предложения:

1. Не очень удачным представляется использование термина «диполярфил» по отношению к диметилацетилендикарбоксилату, диметилмалеату, малеиновому ангидриду и фумародинитрилу. Исторический контекст возникновения такого названия понятен, но в рамках данной конкретной работы перечисленные соединения диполярфилами не являются. Представляется более верным называть их промоторами.

2. К сожалению, автор ничего не сообщает о механизме образования фосфонийзамещенного фурана в реакции гетероциклизации фосфониево-иодониевого илида с алкином. Следует ли полагать, что по умолчанию этот процесс рассматривается как [3+2]-циклоприсоединение?

3. Автору не удалось ввести в реакцию гетероциклизации тиенилзамещенный фосфониево-иодониевый илид, стабилизированный цианогруппой. К сожалению, из соответствующей схемы 46 нельзя понять «судьбу» исходного ацетилен и фенилиодониевого фрагмента.

4. Как и в любом другом тексте, в диссертации Потапова И.Д. можно найти опечатки. Так, стилистически неудачно предложение «В спектрофотометре в области 400-500 нм наблюдалось образование полосы поглощения при смешении PIFA и субстрата в HFIP...» (стр. 24). На схеме 29 структуры двух интермедиатов нарисованы с ошибкой.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация Потапова Ильи Дмитриевича является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой поиска новых классов органических соединений, обладающих антипролиферативной активностью, выявление в рамках данного класса зависимости структура-активность, разработка эффективного синтетического подхода к данному классу соединений, включая изучение механистических аспектов использованных процессов, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской и органической химии.

Диссертация «Взаимодействие фосфониево-иодониевых илидов с алкинами – путь к направленному синтезу новых фосфорсодержащих гетероциклов. Хемоселективность и механистические аспекты» Потапова Ильи Дмитриевича отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а

также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, и оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Потапов Илья Дмитриевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,

доцент кафедры органической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Гулюкина Наталия Сергеевна

04.02.2025

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (495)939-48-28, рабочий e-mail: [goulioukina@org.chem.msu.ru](mailto:goulioukina@org.chem.msu.ru).

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия (химические науки)

Адрес места работы: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». Тел. +7 (495) 939-35-71, e-mail: [dekanat@chem.msu.ru](mailto:dekanat@chem.msu.ru)

Личную подп  
ЗАВЕРЯЮ:  
Нач. отдел  
химическ

Паланская В. В.

Университет имени М.В. Ломоносова