

ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук Ненашева Антона Сергеевича
на тему: «Конформационно закрепленные смешанные фосфониево-
иодониевые илиды как перспективная платформа для синтеза
фосфорсодержащих гетероциклических систем»
по специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая
химия

Разработка синтеза новых циклических фосфорорганических соединений представляет собой важное направление в элементоорганической химии, поскольку соединения данного типа могут обладать разнообразными полезными и необычными свойствами, в первую очередь, биологической активностью. В отличие от азотсодержащих гетероциклов, фосфорные аналоги изучены в гораздо меньшей степени, что обусловлено трудностью разработки удобных синтетических методов и, в ряде случаев, меньшей стабильностью такого рода соединений. Особое место в ряду фосфорорганических соединений занимают фосфорные илиды, которые представляют большой интерес в связи со своей разнообразной химической активностью. К настоящему времени изучено ограниченное число циклических фосфониевых илидов, а сведений о циклических смешанных фосфониево-иодониевых илидов полностью отсутствуют. Указанные смешанные илиды представляют большой интерес для изучения их реакционной способности за счет возможности варьирования их структуры и природы заместителей. В связи с этим, автором диссертации поставлена *цель* настоящего исследования – осуществить направленный синтез конформационно закрепленных смешанных фосфониево-иодониевых илидов путем введения циклического фосфониевого фрагмента и акцепторных заместителей различной природы в структуру илидов, установить закономерности влияния окружения фосфониевого узла на направление

гетероциклизации илидов с алкинами, провести первичный анализ соотношений структура – биологическая активность для серий новых фосфорсодержащих гетероциклических соединений. Тематика данной работы в связи с этим представляется, несомненно, *актуальной*.

Диссертация изложена на 228 страницах текста и состоит из 7 разделов: Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключение, Списка литературы и Приложения; содержит 41 рисунок, 36 таблиц и 100 схем. Во **Введении** А.С. Ненашев кратко характеризует актуальность работы, ее новизну, теоретическую и практическую значимость, формулирует цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. **Обзор литературы** состоит из трех частей, каждая из которых логически связана с собственным исследованием автора. В первой части рассматриваются общие закономерности использования фосфорорганических соединений в качестве лекарственных препаратов, при этом подчеркивается, что в большинстве случаев фосфорсодержащие препараты разрабатываются в качестве расщепляемых в организме пролекарств для повышения водорастворимости действующих веществ и уменьшения их общей токсичности. В то же время, соединения со связью С-Р обладают гораздо большей стабильностью и могут быть использованы как пролекарства пролонгированного действия. Анализ литературы диссертантом показал, что биологическая активность фосфониевых илидов и фосфорсодержащих гетероциклов к настоящему моменту остается практически не изученной. Этот факт подтверждает актуальность предпринятого А.С. Ненашевым исследования. Вторая часть Обзора связана с рассмотрением разнообразных подходов к ди(гетеро)арилфосфолам и (гетеро)арилфосфинам. Наиболее подробно показаны методы получения бензо[b]фосфинолов, среди которых [4+1]-циклизация между производными биарила и Р-фрагментами, внутримолекулярное образование связей С-С и С-Р, а также ряд других методов. Например, внутримолекулярная каскадная циклизация бис(аминофосфанила) с трихлоридом фосфора, [3+2]-циклизация *орто*-

бромфенилфосфинборанов с дегидробензолом, родий-катализируемое энантиоселективное двойное [2+2+2] циклоприсоединение диалкинилфосфорных соединений к тетраинам. Далее рассмотрены методы получения фосфинолинов и изофосфинолинов с помощью замены атома кислорода на атом фосфора, реакций расширения и сужения Р-гетероциклов, формального циклоприсоединения, а также ряд универсальных методов; для каждого типа гетероцикла указано более десяти различных способов. Среди последних обращает на себя внимание реакция гетероциклизации смешанных фосфониево-иодониевых илидов с алкинами в условиях фотоактивации, а также сходные с ней реакции присоединения по тройным связям углерод-углерод, углерод-фосфор или их синтетическим эквивалентам. Данный метод важен в виду собственной работы автора диссертации. Гидролиз фосфониевых солей также представляет интерес в свете собственных исследований А.С. Ненашева, в связи с этим данным реакциям, их механизму и кинетике также посвящена отдельная часть Обзора литературы. В целом, материал Обзора хорошо структурирован, приведены условия реакций, использованные заместители, даны выходы соединений, что помогает оценить объем проделанной ранее работы по данному направлению и в дальнейшем сравнить результаты автора с уже описанными.

Собственные исследования А.С. Ненашева подробно изложены в главе **Обсуждение результатов.** Охарактеризуем основные достижения диссертанта. В самом начале он характеризует высокий синтетический потенциал смешанных фосфониево-иодониевых илидов, разработка которых на Химическом факультете МГУ осуществлялась под руководством академика Н.С. Зефирова, при этом подчеркивается, что нерассмотренными остались представители данного класса соединений, включающих атом фосфора в гетероциклическую систему. Первоначально для решения этой задачи А.С. Ненашев успешно синтезировал фосфониевые соли на основе фенилдибензофосфола, однако, вследствие лабильности большинства илидов,

удалось выделить и полностью охарактеризовать только один илид фосфора и соответствующий бензоилзамещенный фосфониево-иодониевый илид.

На следующем этапе автор изучал возможности получения смешанных илидов на основе фенилфеноксафосфинина и фенилдибензотиафосфинина. Для этой цели им были значительно оптимизированы описанные в литературе методики получения данных гетероциклов, с высокими выходами получены соответствующие фосфониевые соли, а два полученных соединения охарактеризованы методами РСА. Образование ряда илидов, содержащих акцепторные заместители, прошло с выходами, близкими к количественным; данные продукты, за исключением соединений с нитрильными заместителями, оказались стабильными, одно из них также было охарактеризовано рентгеноструктурным анализом. Смешанные фосфониево-иодониевые илиды были синтезированы окислением раствором фенилиодозодиацетата в метаноле с последующим осаждением целевых смешанных илидов с помощью тетрафторборной или гексафторфосфорной кислоты. Эти целевые соединения также были получены, как правило, с очень высокими выходами, структура двух смешанных илидов подтверждена РСА. В диссертации очень подробно рассмотрены спектры ЯМР фосфониевых и смешанных илидов, с помощью регистрации спектров при нагревании изучена их цис-транс-изомеризация.

А.С. Ненашев исследовал реакции полученных илидов с рядом непредельных соединений. Весьма интересными представляются результаты взаимодействия смешанных илидов с ацетонитрилом, в результате данного процесса образуются замещенные изоксазолы, при этом, для успешного протекания реакций смешанных илидов следует полностью исключить воду во избежание легкого гидролиза. В других экспериментах при гетероциклизации с алкинами, были синтезированы изоксазолсодержащие фосфониевые соли, при этом установлены возможности и ограничения данного процесса, связанные с заместителями при тройной связи. Автором были также получены фосфинолины, и хотя выходы продуктов были крайне

невысоки, ему удалось выделить и охарактеризовать эти интересные фосфорсодержащие гетероциклы.

Дальнейшим развитием разработанной методологии стало взаимодействие диэтилфосфонатзамещенного илида с (гетеро)арилалкинами, в результате была получена серия фосфинолинов, при этом выделены и очень интересные в структурном отношении т.н. «спорофосфинолины». Строение двух представительных фосфинолинов подтверждено ЯМР экспериментами PSYCHE, селективной развязкой от фосфора, а также двумерными корреляционными экспериментами COSY, HSQC, HMBC, NOESY. Специально проведенные эксперименты в присутствии воды показали образование (*E*)-(оксопропенил)фосфонатов, их выделение в индивидуальном состоянии оказалось непростой задачей, поскольку в ходе процесса образовывалось эквивалентное количество циклического фосфиноксида.

А.С. Ненашев предпринял исследование роли радикальных интермедиатов в протекании реакции смешанных илидов с алкинами с целью объяснить различие в химическом поведении феноксафосфониевых и дибензотиафосфониевых илидов по сравнению с трифенилфосфониевыми аналогами. В результате проведения ЭПР экспериментов установлено, что время жизни радикала, образованного при использовании циклического смешанного илида существенно меньше, чем радикала, образованного из ациклического илида, и если для второго реакция с арилацетиленом приводит к исключительному образованию фосфинолина, то для изучаемых в работе циклических илидов образуется только фосфониевое производное фурана. Также для выявления влияния трициклического фрагмента на прохождение гетероциклизации конформационно закрепленных илидов с алкинами были проведены сравнительные расчеты DFT радикалов, которые образуются при взаимодействии с алкинами трифенилфосфониевого, дифенилфурилфосфониевого и фенилфеноксафосфониевого илидов.

Заключительный раздел Обсуждения результатов подробно рассматривает гидролиз смешанных илидов под действием водных растворов

кислот. Показано, что при обработке их тетрафторборной кислотой гидролиз происходит разрыв связи Р-С и перегруппировка с расширением цикла, в результате образуются семичленные дибензо[b,f][1,4]-оксафосфепиноксиды с очень высокими выходами. Поскольку аналогичный процесс наблюдается под действием гексафторфосфорной и плавиковой кислот, а обработка трифторуксусной и трифторметансульфоновой кислотой не приводит к перегруппировке, автором высказано предположение о том, что в действительности реагентом во всех случаях является HF. Также для выяснения закономерностей расширения цикла был изучен гидролиз некоторых других илидов (смешанный иодониево-трифенилфосфониевый илид, фенилдибензофосфонильный илид).

В диссертационной работе А.С. Ненашева изучена биологическая активность нескольких классов синтезированных соединений. Так, проведено изучение антипролиферативной активности фосфониевых солей **8b**, **9b** и смешанных илидов **12a-c**, **13a,b** по отношению к клеточным линиям A549, HCT116, MCF7, в результате чего установлено, что величина активности практически не зависит ни от типа акцепторного заместителя, ни от типа гетероатома в составе фосфониевого фрагмента, при этом исследованные триарилфосфониевые производные показали активность в микромолярном диапазоне концентраций. Три фосфонийзамещенных фурана с интеркаляторными фрагментами **14ah'**, **14bg'** и **15ag'** были изучены на предмет антипролиферативной активности по отношению к аденокарциноме яичников A2780 и ее варианту A2780Cis, резистентному к цисплатину. Оказалось, что они демонстрируют субмикромолярную активность по отношению к обеим линиям клеток и более чем на порядок превосходят цисплатин. Данные результаты можно считать значительным успехом диссертанта.

В огромной **Экспериментальной части**, занимающей 73 страницы, приведены подробные методики получения соединений, данные спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , масс-спектрометрии высокого разрешения,

ИК-спектроскопии, в спектрах ЯМР по возможности сделаны отнесения сигналов. Особое восхищение вызывает полная спектральная характеристика соединений, выделенных с помощью градиентной колоночной хроматографии в количествах несколько мг. Шесть соединений охарактеризованы рентгеноструктурным анализом, в Экспериментальной части приведены соответствующие кристаллографические параметры и основные данные по длинам связей и углам. Все это свидетельствует об очень высоком экспериментальном мастерстве, трудолюбии и аккуратности автора, а также о полнейшей *достоверности* полученных экспериментальных данных. **Заключение** диссертации полно отражает основные достижения автора и формулирует возможности дальнейшего развития данной работы. **Выводы** содержат 186 литературных источников и оформлены по правилам. В **Приложении** приведены наиболее интересные и информативные спектры ЯМР, в первую очередь, двумерные, что дополнительно свидетельствует о высоком уровне проведенных исследований.

Таким образом, на основании анализа текста диссертации А.С. Ненашева, можно заключить, что проведенное исследование отличается значительной *научной новизной* и заключается в следующем. В работе впервые разработан подход к конформационно закрепленным фосфониевым и смешанным фосфониево-иодониевым илидам; исследовано влияние циклического фрагмента на величину барьера изомеризации между геометрическими изомерами илидов; впервые осуществлено систематическое изучение конформационно закрепленных смешанных илидов в реакциях гетероциклизации с нитрилами и алкинами, при этом получены фосфонийзамещенные оксазолы и фураны; найдены условия образования фосфинолинов в качестве минорных компонентов реакционных смесей; обнаружен новый процесс взаимодействия феноксафосфониевых смешанных илидов с алкинами, приводящий к труднодоступным винилфосфонатам; показано, что фосфонийзамещенные фураны проявляют

антипролиферативную активность в субмикромольном диапазоне концентраций.

Теоретическая и практическая значимость работы может быть сформулирована следующим образом. Разработан подход к новому структурному типу смешанных илидов, содержащих конформационно закрепленный фосфониевый фрагмент, представляющий собой трициклические системы ряда дибензофосфола, феноксафосфония и дибензотиафосфония. В результате синтезированы серии новых соединений – смешанных илидов и их синтетических предшественников – циклических фосфониевых солей и илидов. Установлено, что введение в молекулу смешанного илида циклического фосфониевого фрагмента приводит к изменению хемоселективности процесса гетероциклизации с алкинами, приводя к преимущественному образованию соответствующих фосфонийзамещенных фуранов. Образование фосфинолинов, превалирующее при взаимодействии трифенилфосфониевых и гетероарилфосфониевых смешанных илидов с алкинами, для новых илидов на основе фенилдибензофосфола и фенилдибензотиафосфинина не реализуется, а для фенилфеноксафосфониевых илидов образование фосфинолинов возможно, но с низкими выходами, и в большинстве случаев сопровождается раскрытием ксантенового цикла. Введение илидного атома фосфора в состав циклической феноксафосфониевой системы позволило выявить новое направление взаимодействия данного структурного типа смешанных илидов с алкинами, сопровождающееся разрывом связи атома фосфора фосфониевой группы с илидным атомом углерода, что приводит к соответствующему циклическому фосфиноксиду и сопряженному винилфосфонату, включающего в свою структуру молекулу алкина и фрагмент смешанного илида с акцепторной группой.

Основное содержание работы изложено в 22 публикации в виде 5 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых виртуальными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI), в базе ядра

РИНЦ «eLibrary Science Index» и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ имени М.В.Ломоносова для публикации результатов диссертационных работ, а также 17 тезисов докладов на международных и российских научных конференциях.

По работе может быть сделано несколько незначительных замечаний:

- 1) Из данных Обзора литературы следует, что реакции гетероциклизации фосфорных илидов с непредельными соединениями проводят как при УФ-облучении, так и с использованием термической активации. С чем связано использование исключительно УФ-облучения и отсутствие попыток провести термическую реакцию для реакций гетероциклизации в рамках собственного исследования автора?
- 2) В случае образования фосфинолинов с очень низкими выходами, когда целевые продукты не были выделены препаративно, а их выход определяли по спектрам ЯМР ^{31}P , желательно было бы где-то указать значения химического сдвига фосфора, например, в соответствующем месте Обсуждения результатов.
- 3) При обсуждении результатов тестирования биологической активности полученных соединений желательно было бы вначале привести обоснование, почему были выбраны те или иные конкретные соединения и почему они были проверены на определенные виды активности.
- 4) В ряде случаев в фенильной группе указаны дублеты (или дублеты дублетов) и триплеты с соответствующими константами вместо мультиплетов (система магнитно-неэквивалентных протонов); в некоторых случаях следовало бы поменять местами указание на КССВ двух протонов и протона с фосфором, например, для соединения **8c**: 8.06 (дд, $J_{\text{HH}/\text{HP}} = 14.5, 7.9, 2\text{H}, \mathbf{6}$), 8.20 (дд, $J_{\text{HH}/\text{HP}} = 14.7, 8.0, 2\text{H}, \mathbf{12}$): должно быть указано $J_{\text{HP}/\text{HH}}$. Также интересно, что для соединений **12a** и **12a'**, отличающихся только противоионом, спектры ЯМР ^1H довольно заметно различаются, а в спектрах ЯМР ^{13}C практически все сигналы очень близки, за исключением C8, который имеет химсдвиг 207.4 в **12a** и 190.8 в **12a'**.

5) Представляется не совсем понятным обобщение полученных автором данных по циклоприсоединению и гидролизу в завершении параграфа 3.2.9 со стр. 112 (начало предложения «В результате проведения систематического исследования...») и до Схемы 48 на стр. 114.

6) Параграф 3.2.10 весьма скупо освещает результаты исследования, проведенные для выявления антибактериальной и антимикотической активности изучаемых соединений, не хватает численных данных для оценки и сравнения данных видов активности.

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

Диссертация Ненашева Антона Сергеевича является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, которые были решены в ходе проводимого исследования, имеют важное значение для развития медицинской и органической химии.

Диссертация «Конформационно закрепленные смешанные фосфониево-иодониевые илиды как перспективная платформа для синтеза фосфорсодержащих гетероциклических систем» Ненашева Антона Сергеевича отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а именно, направлениям: *1 – Выделение и очистка новых соединений, 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул и 7 – Выявление закономерностей типа «структура – свойство»* и 1.4.16. Медицинская химия (по химическим наукам), а именно, направлениям: *1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе знания структурных параметров биомишени, синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений.* Диссертация также соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых

степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, утвержденным приказом ректора №45 от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом №965 от 12.07.2024, а также 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 **Ненашев Антон Сергеевич** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Аверин Алексей Дмитриевич

03.02.2025 г.

Контактные данные:

Тел.: +7(495)9391139, e-mail: averin@org.chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы: 119991, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени

М.В.Ломоносова», Химический факультет

Тел.: (495) 939-16-71; e-mail: dekanat@chem.msu.ru

Личную подпись
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отдела дел
химического факультета
Ошина Д.Х.