

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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, 1.4.3 Органическая химия

Диссертационная работа Ненашева Антона Сергеевича посвящена разработкам методов синтеза и анализу новых фосфорорганических соединений, которые могут быть перспективными для потенциального использования их в качестве эффективных биологически активных молекул. Интерес к области химии, которой посвящена представленная диссертация, вызван тем, что в настоящее время усилия многих исследовательских групп направлены на поиск новых биологических систем на основе фосфорсодержащих гетероциклических соединений, в том числе на основе производных р-элементов, которые являются удобной платформой для образования связи углерод-углерод и углерод-гетероатом. Одним из важных направлений исследований в этой области является создание молекул на основе смешанных фосфониево-иодониевых илидов, которые являются эффектным соединениями для получения различных классов фосфорсодержащих структур, обладающих биологическими и фармакологическими свойствами.

На первом этапе работы основательно отображены подходы к синтезу нового структурного типа конформационно закрепленных фосфониево-иодониевых илидов, а также изучена фотоиндуцируемая реакция илидов с нитрилами и ацетиленами. Следует особо отметить, очень интересное превращение с участием фосфониевых илидов, в которых фосфор находится в составе дибензодиоксанового цикла. В этом случае в результате последовательностей сложных превращений имеет место расщепление дифенилоксидного фрагмента с образованием фенольного фрагмента. Это исследование представляет большой интерес и заслуживает отдельного

внимания. Проведено также исследование противоопухолевой активности синтезированных фосфониевых производных и выявлено, что фосфониевые соли и смешанные илиды демонстрируют антипролиферативную активность в микромолярной концентрации, а фосфонийзамещенные фураны достигают субмикромолярных значений. В свете вышеизложенного **такое направление исследований, безусловно, является актуальным.**

Исходя из указанных положений автор сформулировал **цель работы**, которая заключается в целенаправленном получении конформационно закрепленных смешанных фосфониево-иодониевых илидов путем введения циклического фосфониевого фрагмента и различных акцепторных заместителей в структуру илидов и в проведении их направленной гетероциклизации с алкинами, а также в изучение противоопухолевой, противогрибковой и антибактериальной активности полученных новых фосфорсодержащих гетероциклических производных и установлении соотношения «структура-биологическая активность».

Работа А.С. Ненашева характеризуется необходимой для диссертации **научной новизной и практической значимостью**, которая заключается в следующем:

- Впервые разработан подход к конформационно закрепленным фосфониевым и смешанным фосфониево-иодониевым илидам, содержащих циклический фрагмент фосфония, и основательно изучены их реакции циклизации с нитрилами и алкинами.

- Открыт новый процесс взаимодействия феноксафосфониевых смешанных илидов с алкинами, который приводит к труднодоступным винилфосфонатам, изучена также перегруппировка феноксафосфониевых илидов с карбонильными и сложноэфирными группами под действием водных растворов кислот, которая приводит к уникальным семичленным оксафосфепиноксидам.

- Для серии новых фосфорсодержащих гетероциклических соединений изучена противоопухолевая, противогрибковая и антибактериальная активности, и выявлено, что фураны проявляют антипролиферативную активность в субмикромолярном диапазоне концентраций, а

феноксафосфепиноксиды показывают противогрибковую активность, что создает предпосылки рассматривать такие конформационно закрепленные смешанные илиды в качестве платформы для создания новых биологически активных молекул.

Для достижения поставленной цели и решения задач, обоснования научных положений и выводов диссертантом проведена большая экспериментальная работа как по синтезу новых соединений, так и по исследованию их биологической активности. Сформулированы также основные зависимости «структура-активность» и показано, что конформационно закрепленные смешанные илиды являются перспективными соединениями как основа для синтеза биологически активных фосфорсодержащих молекул.

Диссертация изложена в традиционном стиле на 228 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (литературного обзора, результатов работы и их обсуждения, экспериментальной части), заключения, списка литературы, насчитывающего 186 ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов, и приложения. Работа включает 100 схем, 36 таблиц и 41 рисунок.

Во введении обоснованы актуальность исследования, цели и задачи работы, приведены научная новизна работы, её практическая значимость, личный вклад автора и положения, выносимые на защиту. Первая глава (литературный обзор) представлена на 33 страницах и содержит информацию по известным к настоящему времени подходам к молекулярному дизайну биологически активных фосфорсодержащих соединений. В литературном обзоре автор показал, что биологическая активность фосфониевых илидов и фосфорсодержащих гетероциклов к настоящему моменту остается практически не изученной. Вторая глава (обсуждение результатов) представлена на 73 страницах и состоит из семи разделов, посвящённых синтезу смешанных фосфониево-иодониевых смешанных илидов. Впечатляет большой объём работы, которая содержит информацию по синтезу 70 новых соединений, подтверждению их строения и исследованию биологических свойств. Третья глава (экспериментальная часть) представлена на 73 страницах и содержит

сведения по синтезу новых соединений, и данные, полученные с помощью различных физико-химических методов исследования.

Следует отметить, что автор широко использует новейшие физико-химические методы анализа, в особенности ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F , COSY, HSQC, масс-спектры высокого разрешения, что в сочетании с их грамотной трактовкой обеспечивает полную достоверность полученных результатов. Результаты исследований получены и обобщены автором лично. Научные положения и выводы диссертационной работы достоверны и обоснованы. Таким образом, анализ диссертационного материала подтверждает **достоверность результатов диссертации и основных выводов.**

Автореферат полностью отвечает содержанию диссертации, опубликованным работам и заявленной специальности.

Следует отметить, что Ненашевым Антоном Сергеевичем проделана интересная и сложная экспериментальная работа по синтезу соединений и исследованию их биологической активности, а также проведена основательная теоретическая работа по литературному обобщению материала. Задачи, поставленные в диссертации, успешно решены.

Особо хотелось бы отметить следующие **достоинства** рецензируемого труда. Автором получено, выделено, очищено и охарактеризовано около 70 новых соединений, большинство из которых представляет собой сложно выделяемые производные. Безусловным достижением является разработка подхода к новому структурному типу смешанных илидов, при котором модифицировался как фосфониевый заместитель, так и акцепторный заместитель при атоме фосфора. Нельзя также не отметить полученные первичные данные по противоопухолевой, противогрибковой и антибактериальной активности новых фосфониевых солей, смешанных илидов, фуранов и феноксафосфепиноксидов.

Положения и выводы, приведенные в работе четко сформулированы и полностью обоснованы. Работа написана хорошим научным языком, практически лишена методических и стилистических недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые *замечания и предложения*, и

заданы *вопросы*, которые **не снижают общее положительное впечатление от исследования** и не носят принципиального характера, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

– Литературный обзор имеет самостоятельную ценность и содержит важные сведения для тех, кто интересуется этой областью. Целесообразно было бы закончить обзор некоторыми итоговыми фразами перед переходом к обсуждению собственных результатов, показать, в чём задачи планируемых исследований превосходят результаты, известные к настоящему времени. Например, на стр.45-46 описаны процессы, очень близкие к описанным в диссертации процессам, только с участием илидов, образованных трифенилфосфином, тогда как в диссертации исследованы реакции с участием циклических фосфинов. Желательно было бы акцентировано пояснить специфику процессов с участием циклических производных, и чем они отличаются друг от друга.

– На стр 42 в схеме 51 пропущен минус на двойной связи. И не ясно дальнейшее преобразование цвиттер-иона.

– На стр.45 в схема 1 представлена циклизация, приводящая к образованию оксазолов или фуранов в зависимости от субстратов, также наблюдается и конкурирующий процесс – внутримолекулярная радикальная атака по бензольному кольцу трифенилфосфинового фрагмента, которая приводит к фосфинолинам. Однако механизм этой реакции приводится лишь на 98 странице. В качестве рекомендации можно было бы этот механизм привести в главе «Обсуждение результатов», например, после схемы 1.

– При фотоиндуцируемой генерации радикалов йодфосфониевых илидов в качестве субстратов автор использует нитрилы и ацетилены с электронодонорными заместителями. В тексте отсутствует обсуждение того, почему в качестве субстратов в этом превращении нельзя использовать электроноакцепторные ацетилены, а также иные ацетиленовые субстраты. Необходимо ответить на вопрос, как электроноакцепторные заместители влияют на внутрирадикальный процесс?

– На стр. 48 на схеме 3 не указаны обозначения для Z и Y. Вероятно, Z-это галоген, или уходящая группа, Y-анионстабилизирующая группа.

– На стр. 56 на схема 14 для выходов продуктов **8a-e**, **9a-e** в тексте указаны значения 65-91%, а в таблице 1 самый низкий выход соответствует значению 72% (для соединения **9d**).

– На стр. 92-93 продукты **16,17**, содержащие фосфорильную группу, вместо карбонильной, вступают к подобные превращения с нитрилами и ацетиленами с очень низкими выходами (1-4%). Автор прикладывает чрезмерно много усилий по разделению сложных реакционных смесей и характеристики продуктов различными методами ЯМР, хотя препаративного значения эти реакции не имеют. Это же замечание касается и автореферата.

– В автореферате на стр. 8 на схеме 3 для выходов продуктов **2a-d** в тексте указаны значения 66-84%, а в схеме – 67-90%.

– На стр 16 на схеме 9 автореферата опечатка с выходом для соединения **14 a**. (41% в тексте, в схеме 61%). И необходимо подробнее объяснить, получение продуктов **8a-c**, являются ли эти соединения продуктами гидролиза или иных процессов.

– На стр 23 на схеме 14 автореферата необходимо объяснить, на каком этапе реакции добавляется в смесь вода?

Ошибки:

– Стр. 31: при «исследование» вместо при «исследовании»; стр.69: после слова «соответственно» стоят пустые скобочки; стр.70, 2 строчка: лишняя буква «о».

Сделанные замечания не носят принципиального характера и ни в коей мере не влияют на высокую оценку диссертационной работы. Несомненно, диссертация Ненашева Антона Сергеевича **является законченной научно-квалификационной работой, актуальной по проблематике, выполненной на высоком экспериментальном и научно-методическом уровне с использованием современных методов физико-химического анализа, а ее результаты вносят вклад в теоретические и экспериментальные основы как медицинской, так и органической химии. Содержание работы корректно**

изложено понятным языком. Новые результаты, полученные диссертантом, представляют интерес для теории и практики синтеза новых конформационно закрепленных смешанных фосфониево-иодониевых илидов, которые могут служить перспективной платформой для синтеза фосфорсодержащих гетероциклических систем, являющимися ключевыми соединениями в биологических системах и входящими в состав разнообразных терапевтических средств. Результаты работы хорошо иллюстрированы, приведены корректные формулы всех синтезированных соединений и схемы химических превращений, подробно отражены биологические исследования. Выводы автора полностью обоснованы, убедительно подтверждены экспериментальными данными и не вызывают сомнений. Отмеченные недостатки не могут повлиять на положительную оценку работы в целом.

Автореферат полностью отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 22 печатных работах, в том числе 5 статьях в рецензируемых журналах, которые рекомендованы для защиты в диссертационном совете МГУ имени М.В.Ломоносова, а также 17 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

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 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 Ненашев Антон Сергеевич 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,

старший научный сотрудник лаборатории алюминий- и борорганических соединений (ЛАБОС) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Друзина Анна Александровна

06.02.2025

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (499) 135-92-02, рабочий e-mail: larina@ineos.ac.ru

Специальности, по которым официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.10 – Биоорганическая химия

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

Адрес места работы: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук. Тел. +7 (499) 135-92-02, e-mail: larina@ineos.ac.ru

Подпись сотрудника ФГБУН ИНЭОС РАН к.х.н. Друзиной А.А. удостоверяю:

Учёный секретарь ИНЭОС РАН,

кандидат химических наук

Е.Н. Гулакова