

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу **Тереховой Наталии Викторовны** «Синтез, химические трансформации и антимикробная активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений

Диссертационная работа Тереховой Наталии Викторовны, выполненная по специальности «Химия элементоорганических соединений», посвящена разработке новых оригинальных подходов к препаративному синтезу 2-гидроксиарил-замещенных фосфониевых солей, содержащих при атоме фосфора алифатические радикалы с различным количеством метиленовых звеньев и природой цепи, а также ароматических фрагментов с целью выявления общих закономерностей влияния структуры и природы заместителей на проявляемую фосфониевыми солями антимикробную активность.

Актуальность выбранного направления исследования

Несмотря на значительные достижения органической, биоорганической и медицинской химии, а также развитие молекулярно-биологических методов применительно к задачам практической медицины, потребность в новых соединениях с высоким терапевтическим потенциалом, остается одним из важных направлений химических и медико-биологических исследований.

Создание противоопухолевых, противовоспалительных, антибактериальных и противовирусных препаратов для терапии различных заболеваний сегодня включает труд тысяч специалистов, объединяя академических исследователей, фармацевтическую индустрию и клинический сектор.

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и биохимии в лечении инфекционных заболеваний, имеющих большое практическое значение, является увеличение устойчивости микроорганизмов к действию известных лекарственных препаратов. Механизмы резистентности микроорганизмов (бактерии, грибки, вирусы и паразиты) к лекарственным препаратам сложны и разнообразны, в целом, устойчивость к препаратам возникает, когда микроорганизмы меняются под воздействием лекарственных препаратов (таких как антибиотики, противогрибковые, противовирусные, противомаларийные и противоглистные препараты). В итоге лекарственные средства теряют эффективность, а инфекция продолжает развиваться в организме, в результате чего растет риск заражения окружающих, кроме того,

без эффективных противомикробных и антибактериальных препаратов для профилактики и лечения инфекций такие медицинские процедуры, как трансплантация органов, химиотерапия при онкологических заболеваниях, лечение диабета и хирургические операции становятся крайне рискованными.

В качестве одних из наиболее перспективных классов элементоорганических соединений, к которым в последние годы исследователи проявляют неуклонно возрастающий интерес, являются фосфониевые соли, которые благодаря таким присущим им свойствам, как положительный заряд на атоме фосфора и способности проникать через клеточную мембрану, позволяют обеспечить таргетное взаимодействие с отрицательно заряженной бактериальной мембраной и оказывать влияние на внутриклеточные процессы, а также использовать их в качестве антибиотиков.

Таким образом, создание новых подходов к синтезу 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей, а также изучению их противомикробной и фунгицидной активности является приоритетным и актуальным направлением, которое с успехом было реализовано в данной диссертационной работе.

С уверенностью можно констатировать, что диссертационная работа Тереховой Наталии Викторовны, направленная на разработку оригинальных препаративных методов синтеза практически важных 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых производных с различной природой заместителя при атоме фосфора, а также их структурных аналогов, замещенных по фенольному гидроксилу, является актуальным исследованием и открывает перспективы не только в области внедрения новых подходов к получению указанных классов соединений в практику органического синтеза, но и синтеза ранее неописанных фосфониевых солей, представляющих исключительный интерес в качестве основы для разработки современных противоопухолевых, противогрибковых и антимикробных препаратов для медицины и сельского хозяйства. В связи с вышеизложенным, актуальность темы выполненного Тереховой Н.В. диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна

Касаясь научной новизны диссертационной работы Тереховой Н.В., следует отметить, что автором выполнено междисциплинарное научное исследование на высоком профессиональном уровне и достигнуты следующие наиболее значимые результаты:

- Автором диссертационной работы разработана эффективная стратегия направленного синтеза практически перспективных 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей в мягких условиях, а также

тщательно изучены закономерности протекания процесса и факторы, влияющие на их синтез, что позволило синтезировать, надежно установить структуру и наработать широкий спектр фосфониевых солей, содержащих при атоме фосфора различное число sp^2 - и sp^3 - гибридных атомов углерода (более 50 соединений) для проведения испытаний на антимикробную активность.

- Предложен оригинальный подход к *O*-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых солей через промежуточное образование фосфорана, взаимодействием последнего с различными активными электрофилами, что позволило синтезировать ранее неописанные производные, проявляющие активность как в отношении грамотрицательных культур, так и грамположительных бактерий.

- Выявлены системы, которые в зависимости от заместителей у атома фосфора и условий реакции в ряду (2-гидроксиарил)алкенилфосфониевых производных проявляют уникальные пограничные координационные переходы фосфоран-фосфониевых форм.

- Для ряда полученных 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей в результате проведенных биологических испытаний выявлены закономерности влияния структуры солей на проявляемые ими противомикробные свойства в отношении ряда патогенов.

Таким образом, в диссертационной работе Тереховой Н.В. получены новые фундаментальные результаты по синтезу 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей, изучены их антимикробные свойства, а также сделаны выводы о влиянии структуры и природы заместителей при атоме фосфора на проявляемую фосфониевыми солями биологическую активность.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что выполненная работа вносит значительный вклад в развитие синтетической элементоорганической и медицинской химии, в особенности, новых препаративных методов получения практически важных 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей, с различной природой заместителей при атоме фосфора, а также их применения в качестве основы для разработки противомикробных препаратов нового поколения.

Практическая значимость работы

В результате выполненного диссертантом исследования предложена новая препаративная стратегия к направленной *O*-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых солей, что не только позволило синтезировать широкий ряд их метилированных аналогов, но и, в результате проведенных биологических исследований, было показано, что

защита фенольного гидроксила приводит к расширению спектра активности солей, не только на грамположительные бактерии, но и грамотрицательные.

Показано, что под действием основных реагентов удастся осуществить ряд направленных трансформаций фосфониевых производных, в зависимости от условий проведения синтеза и природы заместителей у атома фосфора приводящих к получению как циклических фосфоранов, так и ациклических бетаинов.

Исключительно важными, в составе выполненной диссертации, являются исследования по изучению влияния структуры фенольного фрагмента, которые дали возможность осуществить синтез новых фосфониевых солей, представляющих исключительный интерес для дальнейшей разработки на их основе современных антибиотиков широкого спектра действия.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе Тереховой Н.В., обоснованы экспериментальным материалом, корректно обсуждены с позиций современной органической химии и химии элементоорганических соединений и не вызывают сомнений. Структуры полученных соединений надежно доказаны с привлечением современных спектральных методов анализа (масс-, одномерная ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C -спектроскопия).

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Тереховой Н.В., изложенная на 140 страницах машинописного текста, написана в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 191 наименование. Работа содержит 10 таблиц, 11 рисунков, 57 схем, 1 приложение.

Представленный в рамках диссертации литературный обзор четко и в полной мере позволяет составить представление о разработанных к настоящему времени основных подходах к синтезу функционально замещенных фосфониевых солей и проявляемых ими биологической активности, в частности антимикробной, а также проявляемого токсического эффекта на клетки и живые организмы.

Обсуждение результатов состоит из трех глав, посвященных описанию и трактовке собственных результатов, является логичным развитием на пути реализации заявленных целей и задач. Сделанные диссертантом выводы полностью отражают весь ход проделанной работы.

В целом, содержание диссертации полностью соответствует целям и представляется как завершенное научное исследование.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Основные положения диссертации обоснованы, автореферат по своей структуре в полной мере отражает содержание диссертации, по форме и объему отвечает требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Общая оценка диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы и автореферата нет. В качестве отдельных замечаний и предложений по работе можно отметить следующее:

- 1) С позиции выявления закономерностей влияния структуры фосфониевых солей на проявляемую ими биологическую активность, было бы интересным также понять, влияет ли противоион на антибактериальную активность? Например, в реакции фосфорана (II) с алкил- и ацилгалогенидами синтезировать линейку солей, получаемых взаимодействием с различными алкил-, аллил- или ацилгалогенидами, в ряду их хлор, бром и иод производных.
- 2) Не прорабатывался ли вопрос распространения разработанных схем синтеза фосфониевых солей на стероиды или другие природные соединения?
- 3) Основным отличием эукариотической клетки от прокариотов является наличие митохондрий. То есть у бактерий митохондрий нет. Для бактериальной клетки наработка АТФ осуществляется в других органеллах. Более того, для бактерий более характерен анаэробный гликолиз. В митохондриях продукция АТФ идет преимущественно с участием кислорода. Фосфониевые соединения, являясь известными митохондриальными агентами, довольно хорошо проходят через митохондриальную мембрану, и путем снижения митохондриального потенциала, выраженно снижают процессы окисления и фосфорилирования, тем самым влияя негативно на выработку АТФ. По Вашему мнению, как фосфониевые соли могут действовать на процессы дыхания у бактерий? Не являются ли слишком токсичными данные соединения для человека, поскольку в большей степени эти соединения влияют именно на митохондрии? Ваша версия того, что синтезированные Вами соединения очень незначительно влияют на грибы (кандида), хотя именно этот микроорганизм является эукариотом?
- 4) Несколько неудачным является применение одновременно цифровых и буквенных обозначений для нумерации синтезированных соединений.

5) В тексте диссертации и автореферата имеются опечатки, но их количество незначительное и не снижает ценность проведенного исследования.

Указанные замечания не затрагивают сути проведенного исследования и ни в коей мере не умаляют достоинств проделанной работы, ценности полученных результатов и достоверности сделанных выводов.

Публикации, отражающие основное содержание диссертации

Основные результаты диссертации представлены в 6 статьях и опубликованы в рецензируемых журналах (Bioconjugate Chemistry, Известия АН, Серия химическая, Bioorganic Chemistry, ACS Omega, Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, Журнал общей химии), индексируемых Web of Science, в том числе, 4 статей за первым авторством диссертанта. Все результаты, полученные в рамках этого исследования, докладывались и обсуждались на различных международных и всероссийских конференциях, симпозиумах и семинарах, в сообществах ведущих специалистов в области органической и элементоорганической химии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты рекомендуется использовать в научно-исследовательских учреждениях и вузах Российской Федерации, при проведении исследований в области разработки новых методов синтеза и изучения свойств 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей и их производных: МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), ИФАВ РАН (Черноголовка), ИТХ УрО РАН (Пермь), Институте химии КомиНЦ УрО РАН (Сыктывкар), ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (Казань).

Заключение

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности **1.4.8. Химия элементоорганических соединений**, а именно: *пункту 1* – Синтез, выделение и очистка новых соединений; *пункту 2* – Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений; *пункту 4* – Развитие теории химического строения элементоорганических соединений; *пункту 6* – Выявление закономерностей типа «структура–свойство»; *пункту 7* – Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений.

Диссертационная работа Тереховой Наталии Викторовны представляет собой логически завершенную научно-квалификационную работу, которая по актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований полностью отвечает требованиям пп. 9–11, 13, 14 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук. Автор работы, Терехова Наталия Викторовна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

Официальный оппонент

Дьяконов Владимир Анатольевич

15 ноября 2022 года

доктор химических наук по специальностям 02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.15 – «Кинетика и катализ», доцент, профессор РАН, ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН)

Почтовый адрес:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, ИОХ РАН

Тел.: +7 499 137-29-44

e-mail: DyakonovVA@gmail.com