

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе
Тереховой Натальи Викторовны «Синтез, химические трансформации и
антимикробная активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений

Актуальность работы. Пожалуй, не менее половины научных публикаций в области органического и металлоорганического синтеза в последние 10-20 лет направлены на разработку методов получения новых биологически активных соединений. Об этом же свидетельствует и тематика проектов, поддерживаемых РФФИ. Такой факт имеет несколько причин, две из которых достаточно очевидны: во-первых, накопленные химиками знания позволяют «конструировать» молекулы практически любого строения, потенциально обеспечивающего необходимый биологический эффект, а во-вторых, развитие человечества достигло такой степени, когда оно способно вкладывать значительные ресурсы в укрепление здоровья и увеличение продолжительности жизни. Среди огромного многообразия фосфорорганических соединений, занимающих особое место в ряду биологически активных веществ, значительное внимание уделяется фосфониевым солям как многообещающему классу потенциальных антимикробных агентов. Перспективность соединений данного класса определяется тем, что положительный заряд на атоме фосфора позволяет обеспечить направленное взаимодействие с отрицательно заряженной бактериальной мембраной, а способность липофильных катионов проникать через клеточную мембрану определяет возможность оказывать влияние на внутриклеточные процессы. Однако, несмотря на огромный массив синтезированных и исследованных на биологическую активность фосфониевых соединений, в литературе отсутствуют четкие данные о зависимости «структура-свойство», в частности о влиянии окружения атома фосфора на антимикробную активность. В связи с этим исследования в области разработки новых подходов к направленному синтезу функциональнозамещенных фосфониевых производных для установления зависимостей «структура-антимикробная активность», несомненно, являются **актуальными**. А **цель** диссертационного исследования Тереховой Н.В., которая заключается в разработке методов синтеза 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей, содержащих при атоме фосфора различное число sp^2 - и sp^3 -гибридных атомов углерода в составе алифатических и ароматических радикалов различного строения, и определении их биологической активности, представляется важной и своевременной.

Подтверждением актуальности работы Тереховой Н.В. служит также тот факт, что она поддержана двумя грантами Российского Фонда Фундаментальных исследований № 19-33-50091 и 20-33-90219.

Общая структура работы. Диссертационная работа Тереховой Н.В. представлена на 140 страницах, содержит 10 таблиц, 11 рисунков, 57 схем и состоит из введения, трех глав, списка сокращений, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 191 наименование, и приложения.

В информационно насыщенном литературном обзоре (28 стр.) рассмотрены известные методы синтеза функционализированных фосфониевых солей (11 стр.) и данные о зависимости «структура-биологически активные свойства» таких соединений (27 стр.). Отмечено широкое разнообразие методов получения функционализированных фосфониевых солей, которые отличаются по используемым субстратам и реагентам, а также механизмам процессов. Значительное преобладание биологической информации над химической в литературном обзоре связано, вероятно, с желанием соискателя более глубоко проникнуть в менее известный для него предмет. В обзоре обращается внимание на то, что влияние природы заместителей у атома фосфора фосфониевых соединений на их биологическую активность, в частности на антимикробные свойства, представлено в имеющейся литературе фрагментарно. Это, по мнению соискателя, связано с отсутствием относительно простых методов синтеза функциональнозамещенных фосфониевых соединений, которые бы позволяли легко изменять природу отдельных заместителей для установления более строгих закономерностей «структура-свойство». В целом содержание и форма обзора свидетельствуют о способностях Тереховой Н.В. обобщать и анализировать научную информацию, на основе которой определять направления собственных исследований.

Для достижения поставленной цели диссертационного исследования Тереховой Н.В. тщательно выполнен огромный объем экспериментальной работы, в результате которой получены важные научные данные по синтезу новых соединений, доказательству их строения и определению биологической активности. В итоге автором определены принципиально значимые характеристики (2-гидроксиарил)фосфониевых солей, которые обуславливают их антимикробное действие. Установлено, что определяющим параметром является не структурный фактор, а липофильный баланс, для предсказания которого можно использовать доступные расчетные сервисы, что, несомненно, составляет **теоретическую значимость** работы. К **практической значимости** исследования следует отнести предложенный и реализованный автором метод О-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтилен]фосфониевых солей, который позволил получить

солей, который позволил получить вещества, проявляющие активность в отношении более широкого спектра патогенов, включая грамотрицательные бактерии, по сравнению с исходными соединениями фенольного типа. Кроме того, препаративное значение имеют найденные соискателем трансформации фосфониевых производных под действием основных реагентов с образованием как циклических фосфоранов, так и ациклических бетаинов в зависимости от условий проведения реакции и природы заместителей у атома фосфора.

Научная новизна работы в формализованном отношении заключается в реализации направленного синтеза более 50 новых 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых производных, содержащих у атома фосфора различные заместители, в том числе значительно отличающиеся природой. При достижении такого результата найден способ О-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых солей через образование фосфорана с последующей обработкой различными реакционноспособными электрофилами. Обнаружены соединения, для которых проявляются переходы фосфоран-фосфониевых форм в зависимости от заместителей у атома фосфора и условий проведения реакций. Более чем для 40 солей определены экспериментальные данные по антимикробной активности, что позволило установить зависимость «структура-антимикробная активность» для ряда полученных 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей.

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнения, так как они получены с использованием проверенных и общепризнанных экспериментальных методов органической и элементоорганической химии, для установления состава и структуры новых соединений использованы современные и надежные методы ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, элементный и рентгеноструктурный анализ. Выводы из полученных экспериментальных данных сделаны на основе современных теоретических представлений органической и элементоорганической химии. Они являются логичными и обоснованными. Исследования биологической активности, широко представленные в работе, выполнены по стандартизованным методикам в лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова.

Публикации, апробация, автореферат. Основное содержание диссертации изложено в 6 публикациях в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включённых в международные системы цитирования Scopus и Web of Science. Результаты исследования представлялись на 8 конференциях различного, в том числе самого высокого уровня. Опубликованные работы и автореферат отражают основное содержание диссертационной работы.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. В работе на огромном экспериментальном материале осуществляется попытка установления зависимости «структура-свойство» применительно к синтезированным соединениям и проявлением ими биологической активности. Это очень сложная и одновременно похвальная задача. В то же время требуется более взвешенный и деликатный подход к решению этой задачи. Так, связывая активность к грамположительным бактериям с липофильностью веществ, надо учитывать, что липофильность - это вторичное, производное свойство по отношению к составу и строению соединений.
2. В работе много внимания уделяется сравнению биологически активных свойств фенольных и метоксильных производных, но, к сожалению, не очень понятна причина различия этих свойств.
3. Хотя работа изложена логично, последовательно и стилистически выверено, в ней имеются некоторые опечатки, ошибки, неточности (стр. 8, 11, 13, 16, 33, 34, 88 и др.). Фамилии ряда цитируемых зарубежных авторов приведены вопреки правилам в оригинальном написании, а не в русской транскрипции (стр. 20, 22, 26, 27, 28 и др.).
4. В литературном обзоре полезно было бы упомянуть известные обзоры и монографии по описываемой теме, в частности, монографию коллег по ИОФХ им. А.Е.Арбузова (О.А.Ерастов, Г.Н.Никонов «Функциональнозамещенные фосфины и их производные», изд-во «Наука», 1986 г.).

Однако перечисленные замечания не являются принципиальными, не влияют на высокую положительную оценку данной работы, при выполнении которой автор проявил незаурядное экспериментальное мастерство и глубокую теоретическую подготовку.

Заключение

В целом работа Тереховой Натальи Викторовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи в области элементоорганического синтеза, а именно: разработка методов синтеза новых 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей, которые содержат при атоме фосфора различное число sp^2 - и sp^3 - гибридных атомов углерода и могут быть использованы в качестве биологически активных веществ.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности ВАК 1.4.8. Химия элементоорганических соединений (химические науки) в пунктах 1, 2, 6, 7.

Таким образом, диссертационная работа Тереховой Натальи Викторовны по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и

практической значимости, безусловно, **соответствует** критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор **Терехова Наталья Викторовна – заслуживает присуждения** ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
профессор, заведующий кафедрой органической химии
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна» (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна»)

Тришин Юрий Георгиевич

Контактные данные:

Раб. тел.: +7 (812) 786-66-57; e-mail: trish@YT4470.spb.edu

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация 02.00.03 (1.4.3) Органическая химия,

Адрес места работы:

198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 4;