

## **ОТЗЫВ**

**ведущей организации на диссертационную работу Тереховой Наталии Викторовны на тему «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**

Химия фосфорорганических соединений (ФОС) привлекает повышенное внимание учёных благодаря исследованиям и разработке новых соединений для разнообразнейших практических применений. Из-за высокой биологической активности ФОС применяют в качестве противораковых, противовирусных, противогрибковых средств, пестицидов, гербицидов и т.д., их используют в качестве селективных экстрагирующих агентов, добавок в нефтепромышленности, стабилизаторов пластмасс, коррозионных ингибиторов, огнезащитных материалов. Большую роль играют фосфорорганические лиганды в металлокомплексном катализе благодаря совокупности высоких стерических требований, стабильности к окислительным процессам, а также их широкому многообразию. Общей особенностью всех этих

широко используемых соединений является наличие разнообразных функциональных групп в сочетании с высокой стабильностью в различных средах. Среди многообразия ФОС фосфониевые соли привлекают внимание исследователей как биологически активные соединения, в частности, как потенциальные антимикробные препараты. Однако проблема влияния природы заместителей у фосфора на антимикробные свойства фосфониевых соединений на настоящий момент представлена в литературе фрагментарно. В связи с этим, исследования, направленные на изучение возможных подходов к направленному синтезу функционально замещенных фосфониевых производных для установления зависимостей структура – антимикробная активность являются **своевременными и актуальными**.

В качестве объектов исследования автор выбрал 2-гидрокси(метокси)арилзамещенные фосфониевые соли – их синтез и выявление зависимостей структура – свойство. В круг решаемых задач входит и исследование химических трансформаций данного класса фосфониевых соединений под действием основных реагентов.

Диссертация изложена на 140 страницах, содержит 10 таблиц, 11 рисунков, 57 схем, 1 приложение и имеет традиционную структуру. Список цитируемых публикаций включает 191 наименование.

*Первая глава* посвящена обзору известных методов синтеза функционально замещенных четвертичных солей фосфония и вопросам их антимикробной активности. Рассмотрение этих двух аспектов является адекватным вступлением к дальнейшему обсуждению результатов собственных исследований диссертанта. Необходимо отметить, что основная часть литературных источников попадает в период после 2010 года, что без сомнения подчеркивает **современность исследования**. В заключение обзора литературы автор подводит итог проведенного им анализа литературных данных и обоснованно делает вывод о том, что синтетический потенциал фосфониевых солей с оптимальными физико-химическими характеристиками является важной и перспективной областью исследования.

*Вторая глава* содержит обсуждение результатов собственных исследований, полученных автором. В соответствии с методологией синтеза фосфониевых солей (разработанной ранее в научной группе, к которой принадлежит Терехова Н.В.) на основе последовательного получения фосфиноксидов из циклических оксафосфорильных соединений и дальнейшего превращения их в фосфониевые соли при помощи магнийорганических реагентов, в работе были исследованы две группы 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей:  $\delta$ -гидроксиарилзамещенные, получаемые из производных бензо-[e]-1,2-оксафосфорин-2-оксидов и получаемые из бензо[d][1,2]оксафосфолен-2-



оксидов  $\gamma$ -гидроксиарилзамещенные фосфониевые соли. Отдельный подраздел посвящен данным об антимикробной активности полученных фосфониевых соединений и сделан вывод, что липофильность была определяющим фактором, влияющим на бактериостатическую активность протестированных соединений.

Предложен метод получения защищенных по фенольному гидроксилу (2-гидроксиарил)алкенилзамещенных фосфониевых солей, предполагающих их превращение в циклические фосфораны под действием слабых оснований и дальнейшую *O*-модификацию в реакции с активными электрофилами. В ходе исследования возможностей *O*-модификации (2-гидроксиарил)алкенилзамещенных фосфониевых производных обнаружен ряд закономерностей протекания реакций с различными основными реагентами и зависимостей в образовании различных. Так, в зависимости от условий реакции и природы заместителей у атома фосфора из (2-гидроксиарил)алкенилзамещенных фосфониевых солей могут быть в ряде случаев получены как ациклические – бетаиновые, так и циклические производные – фосфораны. В случае наличия трёх  $sp^3$ -гибридизованных атомов углерода непосредственно связанных с фосфором также реализуется ещё одно состояние, обозначенное автором как сольватация бетаина в основных условиях. Данные полученные об антимикробной активности данных рядов фосфониевых производных вызвали у автора несколько вопросов: воспроизводимость результатов в соответствии с отмеченными зависимостями для других структур, а также является ли липофильность лимитирующим фактором для метилированных производных? Для ответа на эти вопросы была получена серия 2-гидрокси(метокси) замещенных фосфониевых солей на ряде природных фенолов, позволяющих сохранить данный структурный элемент. Исследование их биологической активности показало, что недостаточная липофильность соединений приводит к почти полному отсутствию антимикробной активности.

Экспериментальная часть (*третья глава*) содержит описание методик проведенных экспериментов и физико-химические характеристики синтезированных соединений.

Приложение включает структуры производных, для которых была оценена антимикробная активность.

Достоверность полученных результатов обеспечена высоким экспериментальным уровнем работы и использованием современных методов исследования и установления структуры полученных соединений (ЯМР и ИК спектроскопия, РСА, масс-спектрометрия).

**Научная новизна** представленного диссертационного исследования заключается в том, что:



1. Найден способ *O*-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенил этенил]фосфониевых солей через образование фосфорана с последующей обработкой различными активными электрофилами, позволяющий получать производные с новым набором биологических (антимикробных) свойств.
2. Обнаружены системы, для которых проявляются уникальные пограничные координационные переходы фосфоран-фосфониевых форм в зависимости от заместителей у атома фосфора и условий реакции в ряду (2-гидроксиарил)алкенилфосфониевых производных.
3. Установлены зависимости структура - свойство для ряда полученных 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей в отношении ряда патогенов.

**Теоретическая и практическая значимость** работы обусловлена тем, были определены принципиально значимые характеристики (2-гидроксиарил)фосфониевых солей, обуславливающие различные аспекты их антимикробного действия; установлено, что определяющим параметром является не структурный фактор, а липофильный баланс; на основе разработанного метода *O*-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтилен]фосфониевых солей получены их метилированные аналоги и установлено, что защита фенольного гидроксила приводит к проявлению активности в отношении более широкого спектра патогенов, включая грамотрицательные бактерии. Исследование влияния структуры фенольного фрагмента на биологическую активность позволило получить соединения, пригодные для дальнейшей разработки в качестве антибиотиков широкого спектра действия. Обнаружена возможность трансформаций фосфониевых производных под действием основных реагентов с образованием как циклических фосфоранов, так и ациклических бетаинов в зависимости от условий проведения реакции и природы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе не имеется.

Однако хотелось бы видеть четкое обоснование выбора объектов исследования - 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей. Это показало бы значимость данной работы среди других исследований функционально замещенных фосфониевых солей и позволило бы глубже проследить связь между структурой и реакционной способностью исследуемых соединений.

Жаль, что не проведен прогноз биологической активности, хотя автором отмечается, что для предсказания влияния липофильного баланса на антимикробное действие можно использовать доступные расчетные сервисы.

В экспериментальной части, не смотря на подробное описание физико-химических характеристик выделенных соединений, нет данных элементного анализа, и данные MALDI-MS приведены не для всех соединений.



Автор пишет, что в рамках данной работы был реализован направленный синтез ряда 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых производных, из которых *более 50* соединений были получены впервые. Почему бы не уточнить, сколько конкретно новых соединений было получено.

Осталось непонятным насколько активно диссертант принимал участие в интерпретации полученных в ходе биологических исследований результатов, так как этому посвящена значительная часть обсуждения результатов.

В целом работа Тереховой Н.В. оставляет исключительно хорошее впечатление, построение ее логично и последовательно, работа аккуратно оформлена, встречается лишь небольшое количество опечаток.

#### **Публикации и апробация работы**

Основные положения диссертации изложены в 6 статьях, опубликованных в научных журналах, входящих в Перечень ВАК Министерства образования и науки РФ и 5 тезисах докладов. Материалы работы докладывались и обсуждались на Международной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений» (Казань 6-9 ноября 2018), II международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2018), (Екатеринбург, 15-17 ноября 2018), Ежегодном конкурсе-конференции научно-исследовательских работ молодых ученых и специалистов по химии элементоорганических соединений и полимеров (ИНЭОС OPEN CUP), (19 ноября 2018), XXII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием), Нижний Новгород, (23-25 апреля 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург 9-13 сентября 2019), Всероссийской конференции с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019» (Москва, 18–22 ноября 2019; II Научной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», (Казань, 11-13 ноября 2020); 23rd International Conference on Phosphorus Chemistry (Częstochowa, July 5-9 2021);

Автореферат диссертации достаточно полно отражает содержание диссертационной работы.

Таким образом, актуальность, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы Тереховой Наталии Викторовны «Синтез, химические трансформации и антимикробная активность 2-



гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей» не вызывает сомнений. Результаты, полученные в представленном диссертационном исследовании, могут быть рекомендованы к ознакомлению и использованию, следующим научным и научно-образовательным организациям и учреждениям: Института элементоорганической химии им. А.Н.Несмеянова РАН, Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, Московского государственного университета (химический факультет), Казанского (Поволжского) государственного университета, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), Института органической химии Уфимского научного центра РАН, Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева и др.

Представленная диссертация Тереховой Наталии Викторовны «Синтез, химические трансформации и антимикробная активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей» по своим целям, задачам, научной новизне, практической значимости результатов, содержанию, совокупности использованных синтетических подходов и инструментальных методов исследований соответствует пункту 1 «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»» и пункту 7 «Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений» паспорта специальности 1.4.8. - Химия элементоорганических соединений.

Кафедра органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» считает, что по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, объёму и завершённости проведенных исследований диссертационная работа Тереховой Наталии Викторовны «Синтез, химические трансформации и антимикробная активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей» полностью отвечает требованиям ВАК РФ пп. 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а её автор – Терехова Наталья Викторовна заслуживает присуждения ей

учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.8 – химия элементоорганических соединений.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (протокол № 4 от «18» ноября 2022 года)

Заведующий кафедрой  
органической химии ФГБОУ  
ВО «Казанский национальный  
исследовательский  
технологический  
университет», профессор,  
доктор химических наук

Гаврилова Елена Леонидовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Казанский национальный исследовательский  
технологический университет»  
420015, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, ул.  
К.Маркса, 68

Тел. +7 (843) 238-56-94, e-mail: [office@kstu.ru](mailto:office@kstu.ru)