

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01**,
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 07 декабря 2022 г., протокол №29

о присуждении Тереховой Наталии Викторовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез, химические трансформации и антимикробная активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей» по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений, принята к защите 5 октября 2022 года, протокол № 17, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Терехова Наталия Викторовна**, 11.07.1995 года рождения, в 2018 г. окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ) по программе 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия. В период подготовки диссертации соискатель **Терехова Наталия Викторовна** являлась аспирантом очной формы обучения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) подготовки Химия элементоорганических соединений (02.00.08). С 2020 года по 2022 год являлась младшим научным сотрудником лаборатории

фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова (ИОФХ им. А.Е. Арбузова) – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент Татаринов Дмитрий Анатольевич, старший научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Официальные оппоненты:

Дьяконов Владимир Анатольевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,

Тришин Юрий Георгиевич, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Казанский национальный исследовательский технологический университет**» (ФГБОУ ВО КНИТУ), в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором химических наук, заведующей кафедрой органической химии ФГБОУ ВО КНИТУ Гавриловой Еленой Леонидовной, указала, по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, объёму и завершенности проведенных исследований диссертационная работа Тереховой Наталии Викторовны ... полностью отвечает требованиям ВАК РФ пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор ... заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующей отрасли науки, а именно в области химии элементоорганических соединений, органической химии, особенно в области синтеза и исследования свойств элементоорганических соединений.

На автореферат диссертации поступило **5** отзывов, все положительные. Отзывы получены от:

- 1) к.х.н. Ельцова О.С. (Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина); *отзыв содержит замечания, касающиеся набора характеристик, приведенных к разделу автореферата «Синтез 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей» и описания схемы 3;*
- 2) д.х.н. Шкляева Ю.В. (Институт технической химии УрО РАН); *без замечаний.*
- 3) к.х.н. Третьяковой Е.В. (Уфимский институт химии УФИЦ РАН); *без замечаний;*
- 4) д.х.н. Ведерникова Д.Н. (Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет); *без замечаний.*
- 5) к.х.н. Арсеньева М.В. (Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН); *отзыв содержит вопрос о возможности реализации структуры IV с другими Ni-H-частицами.*

Соискатель является соавтором 10 статей, из них 6 статей по теме диссертации, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад диссертанта заключается в выполнении синтетической работы, анализе спектральных данных для доказательства структур, полученных соединений, также в анализе литературных данных и интерпретации полученных результатов, и установлении зависимостей структура – свойство.

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Опубликованные работы соискателя:

1. Татаринов, Д.А. Синтез и антимикробная активность новых диалкил(диарил)-2-(2-гидрокси-5-хлорфенил-2-фенилэтенил)пентилфосфониевых солей / Д.А. Татаринов, **Н.В. Терехова**, А.Д. Волошина, А.С. Сапунова, А.П. Любина, В.Ф. Миронов // Журн. Общ. Хим. – **2018**. – Т. 88. - № 9. – С. 1453.
2. Rokitskaya, T.I. Zwitterionic protonophores derived from 2-(2-hydroxyaryl)alkenyl phosphonium as an uncoupler of oxidative phosphorylation / T.I. Rokitskaya, **N.V. Terekhova**, L.S. Khailova, E.A. Kotova, E.Y. Plotnikov, D.B. Zorov, D.A. Tatarinov, Y.N. Antonenko // *Bioconjug. Chem.* – **2019**. – V. 30. – P. 2435.
3. **Terekhova, N.V.** Design and synthesis of amphiphilic 2-hydroxybenzyl phosphonium salts with antimicrobial and antitumor dual action / **N.V. Terekhova**, D.A. Tatarinov, Z.M. Shaihutdinova, T.N. Pashirova, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova, L.Ya. Zakharova, V.F. Mironov // *BMCLetters* – **2020**. – V. 30. – P. 127234
4. **Терехова, Н.В.** Синтез ациклических и циклических фосфонатов на основе замещенных 2-гидроксибензиловых спиртов / **Н.В. Терехова**, Д.А. Татаринов, Э.А. Микуленкова, В.Ф. Миронов, В.К. Брель // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2020. – Т. 11. С. 2147–2152.
5. **Terekhova, N.V.** Trialkyl(vinyl) phosphonium chlorophenol derivatives as potent mitochondrial uncouplers and antibacterial agents / **N.V. Terekhova**, L.S. Khailova, T.I. Rokitskaya, P.A. Nazarov, D.R. Islamov, K.S. Usachev, D.A. Tatarinov, V.F. Mironov, E.A. Kotova, Y.N. Antonenko // *ACS Omega*. – **2021**. – V. 6. – P. 20676.
6. **Terekhova, N.V.** Synthesis, biological evaluation and Structure-Activity Relationship of 2-(2-hydroxyaryl)alkenyl phosphonium salts with potency as anti-MRSA agents / **N.V. Terekhova**, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova,

Kh.R. Khayarov, D.R. Islamov, K.S. Usachev, V.G. Evtugyn, D.A. Tatarinov, V.F.Mironov // *Bioorg. Chem.* – 2022. – V. 127. – P. 106030.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **Разработаны** эффективные методики синтеза ряда новых 2-гидрокси(метокси)арил замещенных фосфониевых солей, основанные на последовательности хемоселективных реакций (2-гидроксиарил)-замещенных фосфиноксидов с тионилхлоридом и реагентами Гриньяра.

2. **Разработаны** методики *O*-алкилирования или ацилирования солей [(2-гидроксиарил)этинил]фосфония, включающие синтез производных 4-фенил-6-хлор-1,2λ⁵-бензоксафосфорина с пентакоординированным атомом фосфора и их последующее взаимодействие с активными электрофилами.

3. **Предложена** эмпирическая модель для предсказания антимикробной активности, основанная на расчете липофильности фосфониевого центра в рамках одного структурного класса на основании анализа данных о биологической активности свыше 40 производных ряда 2-гидрокси(метокси)арил замещенных фосфониевых солей.

4. **Обнаружено**, что метилированные производные 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых, в отличие от неметилованных, проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий.

5. **Установлено**, что взаимодействие солей [(2-гидроксиарил)этинил]фосфония с основными реагентами приводит к образованию как циклических фосфоранов, так и ациклических бетаинов в зависимости от условий проведения реакции и природы заместителей у атома фосфора. Так, фосфоран образуется из трифенилфосфониевого производного во всех рассмотренных случаях, а также из диарилалкил- и диалкиларил замещенных производных под действием слабых оснований и для триалкил замещенных солей в безводных условиях под действием слабых оснований. Ациклический бетаин образуется из диарилалкил-, диалкиларил- и триалкил замещенных производных под действием сильных оснований и только в безводных условиях для последнего. Для триалкил[(2-гидроксиарил)этинил]фосфониевой соли в присутствии воды и при значениях

pH>7 наблюдается образование стабильной сольватированной промежуточной формы гидроксида фосфония.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

1. **Обнаружены** системы, для которых проявляются пограничные координационные переходы фосфоран – фосфониевая форма в ряду (2-гидроксиарил)алкенил фосфониевых производных, определяемые акцепторностью заместителей при атоме фосфора.
2. **Установлены** закономерности влияния природы заместителей у атома фосфора в солях [(2-гидроксиарил)этиленил]фосфония на образование производных P(V) или (и) P(IV) в реакциях с основными реагентами. Так, для трифенилфосфониевого производного, содержащего акцепторные заместители у атома фосфора, наблюдается образование только арилоксифосфорана с четырьмя связями P–C. При наличии одной или двух менее акцепторных алкильных групп у атома фосфора могут реализоваться как фосфоран (при использовании слабых оснований), так и ациклический цвиттер-ион (при использовании сильных оснований). При наличии у атома фосфора трех алкильных заместителей природа продукта взаимодействия фосфониевой соли с основанием зависит, как от силы основания, так и от присутствия воды в реакционной среде: в безводных условиях образуются как фосфоран, так и цвиттер-ион. При слабощелочных значениях pH (> 7) наблюдается образование стабильной сольватированной формы гидроксида фосфония – промежуточного соединения на пути полного гидролиза до фосфиноксида.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

1. **Разработаны** методики O-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтиленил]фосфониевых солей через образование фосфорана с последующей обработкой различными активными электрофилами, позволяющие получать производные с новым набором биологических свойств.
2. **Определены** принципиально значимые характеристики (2-гидроксиарил)фосфониевых солей, обуславливающие их антимикробное

действие: определяющим параметром является липофильный баланс, для предсказания которого можно использовать доступные расчетные сервисы, а защита фенольного гидроксила приводит к проявлению активности в отношении более широкого спектра патогенов, включая грамотрицательные бактерии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достоверность результатов подтверждается экспериментальными данными, полученными с применением комплекса современных физико-химических и физических методов исследования, а также внутренней перепроверкой предварительных выводов о зависимостях структура – антимикробная активность в рамках работы. Данные, полученные разными методами, не противоречат друг другу и соответствуют литературным данным.

Личный вклад соискателя заключается в участии в постановке цели и задач исследования, проведении анализа литературных данных, выполнении синтезов, выделении и установлении структур целевых фосфониевых солей. Автор самостоятельно интерпретировала полученные в ходе работы результаты, принимала активное участие в формулировке выводов, а также участие в подготовке публикаций по теме исследования. Все новые соединения, представленные в диссертационной работе, синтезированы соискателем лично.

В ходе заседания диссертационного совета критических замечаний высказано не было. Соискатель аргументированно ответила на все заданные вопросы.

На заседании 7 декабря 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Тереховой Наталии Викторовне ученую степень кандидата химических наук за решение научной задачи, заключающейся в разработке методологии синтеза функционально замещенных фосфониевых солей из 2-гидроксиарилфосфиноксидов, обладающих высокой антимикробной активностью, селективностью действия и низкой токсичностью. На базе установленной корреляции структура – активность предложена эмпирическая модель для предсказания антимикробной

активности, основанная на расчете липофильности фосфониевого центра в рамках одного структурного класса.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 4 доктора наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета,

д.х.н., профессор

Литвинов Игорь Анатольевич

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат химических наук

Торопчина Асия Васильевна

07.12.2022