

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
«Федеральный исследовательский центр  
«Казанский научный центр Российской академии наук»

Диссертация Тереховой Наталии Викторовны «Синтез, химические трансформации и антимикробная активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей» выполнена в лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН).

В период подготовки диссертации и по настоящее время соискатель Терехова Н.В. является аспирантом очной формы обучения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) подготовки Химия элементоорганических соединений (02.00.08).

В 2018 г. Терехова Н.В. окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ) по программе 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия.

Справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 г. ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный руководитель – к.х.н., доцент Татаринев Дмитрий Анатольевич, старший научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных со-

единений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертационная работа Тереховой Н.В. обсуждалась на заседании расширенного научного семинара ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению «Элементоорганическая и координационная химия» 20 июня 2022 г. (протокол № 2 от 20 июня 2022 г.). На заседании присутствовали 46 сотрудников института, в их числе члены диссертационного совета 24.1.225.01: д.х.н., проф. Карасик А.А.; д.х.н., проф. Миронов В.Ф.; д.х.н. Будникова Ю.Г.; д.х.н., доцент Соловьева С.Е.; д.х.н., доцент Мусина Э.И.; д.х.н. Газизов А.С., а также сотрудники института.

**В ходе обсуждения диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:**

**Мусина Э.И.** Почему не идет хлорирование с  $PCl_5$  на слайде 8, которое у вас протекает на слайде 12? Использовались ли для этой реакции другие хлорирующие агенты?

**Мусина Э.И.** На слайде 13 вы говорите о селективном деметилировании, образуются ли другие продукты деметилирования? Это основной продукт или есть побочные продукты? Как были выделены продукты? Каков выход продукта 21? Таблица на слайде 9 сложна для восприятия.

**Загидуллин А.А.** Как рассчитываются значения  $miLogP$ ? Можно ли проверить эти значения экспериментально? Пытались ли определить значения липофильности для ваших соединений?

**Загидуллин А.А.** Пробовали ли вы получать монокристаллы соединений, приведённых на слайде 15? Соединение 14 хорошо бы закристаллизовать и было бы интересно получить данные РСА для данных соединений.

**Карасик А.А.** Какова чистота полученных соединений? Как вы её устанавливали?

**Будникова Ю.Г.** В чём новизна полученных результатов с точки зрения химии элементоорганических соединений?

**Карасик А.А.** Что известно по биологической активности фосфониевых солей? Что известно о механизме действия фосфониевых солей? Можно ли, меняя липофильность других фрагментов молекулы, добиться тех же эффектов?

**Карасик А.А.** Как меняется активность от структуры? Действуют ли ваши фосфониевые соли по одному механизму?

**Будникова Ю.Г.** Какие лекарственные препараты с фосфониевыми производными, производящиеся в России, вы можете назвать? Можете ли вы сравнить свои соединения с этими препаратами?

**Карасик А.А.** Чем объясняется выбор препаратов сравнения? Можете ли вы сравнить активность полученных вами соединений с данными для ципрофлоксацина?

**Загидуллин А.А.** Как меняется величина  $\log P$  при O-метилировании? Насколько велико это влияние? Какие производные-лидеры могут быть выделены в работе?

**Пашагин А.В.** Как делили E/Z - геометрические изомеры?

**Газизов А.С.** Почему именно липофильность была выбрана как молекулярный дескриптор? Это очень общий параметр. Не имеет ли смысла использовать другие дескрипторы, которые могут поймать более тонкие изменения в структуре? Проводилось ли сравнение с другими молекулярными дескрипторами?

**Карасик А.А.** Есть ли данные по распределению соединений в органеллах? Проникают ли они в клетки?

**Пашагин А.В.** Каковы результаты по токсичности данных соединений?

На все вопросы соискатель Терехова Н.В. дала исчерпывающие ответы.

**С рецензией на работу выступил к.х.н. Загидуллин А.А.**

Научная работа Тереховой Н.В. посвящена синтезу, химическим превращениям и антимикробной активности 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей. Данный класс фосфорорганических соединений представляется перспективным для исследования по нескольким причинам: положительный заряд на атоме фосфора позволяет обеспечить направленное взаимодействие с отрицательно заряженной бактериальной мембраной; доказанная способность липофильных катионов проникать через клеточную мембрану даёт возможность оказывать влияние на внутриклеточные процессы, а также использовать их в качестве антибиотиков; при этом данный класс соединений не даёт перекрёстной резистентности для метициллин- и фторхинолон-резистентных штаммов *S. aureus*, представляющих серьёзную проблему для лечения госпитальных инфекций. Однако в литературе на данный момент нет исчерпывающих данных о зависимости структура-свойство для фосфониевых соединений, в частности, о влиянии окружения атома фосфора на антимикробную активность фосфониевых солей. Отча-

сти данный факт обусловлен сложностями синтеза различных структурных вариаций фосфониевых солей, и в особенности структур, несущих дополнительные функциональные фрагменты. В связи с этим, исследования, направленные на поиск возможных подходов к направленному синтезу функционально замещенных фосфониевых производных с целью изучения зависимостей структура-антимикробная активность, являются актуальными.

В этом ряду находится и работа Наталии Викторовны, целью которой является разработка методологии синтеза биологически активных 2-гидроксиарил-замещенных фосфониевых солей, содержащих при атоме фосфора различное число алкильных и ароматических заместителей с различной длиной и природой цепи, для установления зависимостей структура молекулы-биологическая активность. Для этого автором реализован направленный синтез ряда 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых производных, из которых более 50 соединений были получены впервые. Также впервые были получены фосфониевые соли с олиенильным (*Z*-октадец-9-ен-1-ил) фрагментом, связанным с фосфором напрямую, с сохранением конфигурации двойной связи. Автором найден удобный способ *O*-функционализации 2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтирил-фосфониевых солей через образование фосфорана с последующей обработкой различными активными электрофилами, что является важным аспектом в направленном изменении биологических свойств полученных соединений. В рамках данной работы обнаружены системы, для которых проявляются уникальные пограничные координационные переходы фосфоран-фосфониевых форм в зависимости от заместителей у атома фосфора в ряду (2-гидроксиарил)алкенилфосфониевых производных. Особенно важно отметить, что установлены зависимости структура-свойства ряда полученных 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей в отношении ряда патогенов.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в определении принципиально значимых характеристик изучаемых 2-гидроксиарилфосфониевых солей, обуславливающих различные аспекты их антимикробного действия. Установлено, что определяющим параметром является не структурный фактор, а липофильный баланс, для предсказания которого были использованы доступные расчетные сервисы. Таким образом, Тереховой Н.В. удалось провести целенаправленный синтез различных 2-гидроксиарил-замещенных фосфониевых солей с различными алкильными и аромати-

ческими заместителями, а также установить зависимости структура-биологическая активность. Автор в рамках диссертационной работы достиг поставленной им цели.

Однако в работе существует ряд недостатков, на которые хотелось бы акцентировать внимание автора: 1) В работе получены новые бензо[e][1,2]оксафосфорин (PRR' II) и дибензо[c,e][1,2]оксафосфорин (40), однако нет сведений о попытках их кристаллизации. Рентгеноструктурные данные этих фосфоранов, равно как и их ионизированных солей 35 и 41, помогли бы однозначно доказать структуру пограничных координационных переходов фосфоран-фосфониевых форм в зависимости от заместителей у атома фосфора в ряду (2-гидроксиарил)алкенилфосфониевых производных. 2) В части «Результаты и выводы» приводится 7 основных выводов, которые можно сократить до шести (убрав вывод 3, объединив его с выводами 1, 2 и 4), при этом, не теряя большую значимость полученных научных результатов. Вывод 6 нуждается в доработке и подробной расшифровке. 3) В тексте при прочтении были также замечены некоторые орфографические и стилистические погрешности, неточности на рисунках и схемах. 4) В начале работы необходимо привести список сокращений. 5) Список литературы оформлен не по ГОСТу. 6) Кроме того, отсутствуют литературные ссылки на собственные работы автора.

Все недостатки, отмеченные выше, несут рекомендательный характер и не влияют на общее положительное впечатление о диссертационной работе. Полученные автором работы научные результаты, проделанная аналитическая работа по подбору и описанию литературных данных, а также логика изложения текста полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук.

Кандидатская диссертация изложена на 138 страницах, включает в себя введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), содержит 187 наименования источников в списке используемой литературы. Работа содержит 11 таблиц, 57 схем и 10 рисунков. Выдвигаемая на соискание ученой степени кандидата наук диссертация соответствует требованиям паспорта специальности 1.4.8 – Химия элементоорганических соединений по ряду пунктов: 1. Синтез, выделение и очистка новых соединений; 2. Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений; 4. Развитие теории химического строения элементоорганических соединений; 6. Выявление закономерностей типа

«структура – свойство»; 7. Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений.

Полученные результаты полно и подробно отражены в публикациях в реферируемых журналах. Автором опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 научных статей в журналах (из них 3 работы в журналах первого и второго квартилей), рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Опубликованные работы в полной мере отражают содержание и выводы диссертационной работы.

Основываясь на всем вышеизложенном, следует заключить, что кандидатская диссертация может быть представлена в диссертационный совет для дальнейшей защиты по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

По итогам обсуждения принято следующее **Заключение**.

**Работа актуальна.**

В последние годы всё большее внимание уделяется фосфониевым солям как многообещающему классу потенциальных антимикробных агентов. Данный класс соединений представляется перспективным для исследования по нескольким причинам: положительный заряд на атоме фосфора позволяет обеспечить направленное взаимодействие с отрицательно заряженной бактериальной мембраной; доказанная способность липофильных катионов проникать через клеточную мембрану даёт возможность оказывать влияние на внутриклеточные процессы, а также использовать их в качестве антибиотиков; при этом данный класс соединений не даёт перекрёстной резистентности для метициллин- и фторхинолон-резистентных штаммов *S. aureus*, представляющих серьёзную проблему для лечения госпитальных инфекций. Однако в литературе на данный момент нет четких данных о зависимости структура-свойство для фосфониевых соединений, в частности о влиянии окружения атома фосфора на антимикробную активность фосфониевых солей. Отчасти данный факт обусловлен сложностями синтеза различных структурно разнообразных фосфониевых солей, и в особенности производных, несущих дополнительные функциональные заместители.

В связи с этим, актуальными являются исследования, направленные на изучение возможных подходов к направленному синтезу функционально замещенных фосфониевых производных с целью изучения зависимости структура – антимикробная активность.

### **Работа обладает научной новизной.**

В рамках данной работы был реализован направленный синтез структурно разнообразного ряда [2-гидрокси(метокси)арилэтенил(метил)]фосфониевых производных, из которых более 50 соединений были получены впервые. Также впервые были получены фосфониевые соли с олиенильным (Z)-октадец-9-ен-1-ильным фрагментом, связанным с фосфором.

Найден новый способ O-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил]фосфониевых солей через образование промежуточного фосфорана и его последующую обработку различными активными электрофилами, что позволило получить структурно разнообразные ряды фосфониевых соединений, необходимые для их последующего биологического исследования.

Обнаружены системы, для которых проявляются уникальные равновесия фосфорана с цвиттер-ионной фосфониевой формой в зависимости от заместителей у атома фосфора в ряду триалкил(арил)[(2-гидроксиарил)алкенил]фосфониевых производных. При этом, при наличии у атома фосфора трех арильных групп реализуется только фосфорановая форма, а при наличии трех алкильных групп у атома фосфора в растворе реализуется дополнительное соединение фосфониевой природы.

Установлены зависимости структура – свойство для полученных [2-гидрокси(метокси)арилзамещенных фосфониевых солей в отношении ряда патогенов: оптимальный баланс липофильности определяет бактериостатические свойства в отношении грамположительных бактерий, в случае *S. aureus* также и бактерицидные, а защита фенольного гидроксила приводит к появлению эффективного бактерицидного действия против грамотрицательных бактерий.

### **Практическая значимость.**

Были определены принципиально значимые характеристики (2-гидроксиарилэтенил)фосфониевых солей, обуславливающих различные аспекты их антимикробного действия. Установлено, что определяющим параметром является не структурный фактор, а липофильный баланс, для предсказания которого можно использовать доступные расчетные сервисы.

Разработанный метод O-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил]фосфониевых солей позволил получить их метилированные аналоги и установить, что защита фенольного гидроксила приводит к изменению механизма

действия данного класса фосфониевых соединений, а именно, к проявлению активности в отношении более широкого спектра патогенов, в частности грамотрицательных бактерий рода *E. coli*. Дальнейшее исследование влияния природы фенольного фрагмента позволило получить структуры, пригодные для дальнейшей разработки в качестве антибиотиков широкого спектра действия.

Также в ходе исследований 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 заместителей у атома фосфора.

#### **Ценность научных работ соискателя**

Ценность полученных результатов заключается, прежде всего, в разработке простой и удобной методологии получения функционально замещенных фосфониевых солей, обладающих антимикробной активностью, которая позволяет получать антимикробные соединения с заданными антимикробными свойствами. Продемонстрирована возможность использования соединений пентакоординированного атома фосфора в синтезе функционально замещенных фосфониевых солей.

#### **Личное участие автора.**

Автор принимала участие в постановке цели и задач исследования. Ею проведен анализ литературных данных, выполнен синтез, выделение и установление структуры целевых фосфониевых солей. Автор самостоятельно интерпретировала полученные в ходе работы результаты, принимала активное участие в формулировке выводов, а также подготовке публикаций по теме исследования. Все новые соединения, представленные в диссертационной работе, синтезированы соискателем лично.

#### **Результаты работы обоснованы и достоверны.**

Достоверность исследования и его результатов подтверждается экспериментальным материалом с использованием современных физических и физико-химических методов анализа (ЯМР, ИКС, РСА, масс-спектрометрия). Выводы по зависимостям структура-свойства позволили спроектировать новые как высокоактивные, так и неактивные структуры, свойства которых были экспериментально подтверждены в рамках диссертационной работы.



**Основные результаты работы достаточно полно отражены в 5 научных статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.**

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 Protonophore Derived from 2-(2-Hydroxyaryl)alkenylphosphonium 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-Hydroxybenzylphosphonium Salts with Antimicrobial and Antitumor Dual Action/ **N.V. Terekhova**, D.A. Tatarinova, Z.M. Shaihutdinova, T.N. Pashirova, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova, L.Ya. Zakharova, V.F.Mironov // *BMC Letters* – 2020. – V. 30. – P. 127234

4. **Терехова, Н.В.** Синтез ациклических и циклических фосфонатов на основе замещенных 2-гидроксибензильных 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.

В диссертации соискатель ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на автора или источник заимствования. По материалам диссертации также опубликованы тезисы 9 докладов на международных и всероссийских конференциях.

**Специальность, которой соответствует диссертация.** Диссертационная работа Тереховой Н.В. соответствует паспорту специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений по ряду пунктов: 1. Синтез, выделение и очистка новых соединений; 2. Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоор-

ганических соединений; 4. Развитие теории химического строения элементоорганических соединений; 6. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 7. Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений.

Расширенный научный семинар ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению «Элементоорганическая и координационная химия» считает, что по актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему, целостности и законченности диссертационная работа Тереховой Н.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Расширенный научный семинар по направлению «Элементоорганическая и координационная химия» (протокол № 2 от 20.06.2022) рекомендовал Ученому совету выдать Заключение по диссертационной работе Тереховой Н.В. Присутствовали: 46 чел. Итоги голосования: «за» – 46, «против» – нет, «воздержавшихся» – нет.

Заключение рекомендовано к утверждению на заседании Ученого Совета ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (протокол № 6 от 22.06.2021). Из 24 членов списочного состава Ученого совета присутствовали 19 человек. Рекомендации и замечания, высказанные на научном семинаре, диссертантом учтены, и соответствующие изменения внесены в текст диссертации. Итоги голосования: «за» – 19, «против» – нет, «воздержавшихся» – нет.

Руководитель

ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного  
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН  
Председатель научного семинара по направлению  
«Элементоорганическая и координационная химия»,  
член-корр. РАН, д.х.н., профессор

А.А. Карасик

Ученый секретарь

ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного  
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,  
доктор химических наук, доцент

И.П. Романова