

## Отзыв

на автореферат диссертации Нгуен Хоанг Бао Чан  
«Синтез и свойства новых диарилметилфосфонатов,  
содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Нгуен Хоанг Бао Чан посвящена получению новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола, изучение их структурных особенностей, определяющих их биологическую активность, в первую очередь противоопухолевую. При этом методы синтеза этих соединений разработаны явно недостаточно. Отсутствуют простые, препаративные методы синтеза диарилметилфосфонатов, сочетающих в своей структуре фосфорильную группу, фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола (ПЗФ), а также дополнительные функциональные группы, усиливающие противоопухолевую активность.

Этим определяется высокая **актуальность настоящего исследования** для органической и медицинской химии.

Нгуен Хоанг Бао Чан удалось успешно выполнить все задачи исследования. Автором впервые осуществлен целенаправленный синтез новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, включающих производные мочевины, амидные производные, изатинсодержащие имины, азидопроизводные, 1,2,3-триазолы, хинонметиды. Впервые синтезированы водорастворимые аналоги диарилметилфосфонатов модификацией хлорацетамидных производных аминокислотами. Ацилированием С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина бромацетилбромидом и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом впервые получены новые амидные производные диарилметилфосфонатов, содержащие терминальные бромметильные или полихлоралкильные заместители. Автором впервые показана возможность контролируемого введения азидных групп через нуклеофильное замещение в хлоралкильных предшественниках, что позволило получить как целевые линейные бис-азиды, так и исследовать конкурирующие процессы с образованием водорастворимых продуктов гидролиза и пиримидин-2-онов (для мочевины). Показана реакционная способность синтезированных бис-азидов в классической реакции CuAAC с пропаргиловым спиртом, результатом которой стало получение соответствующих бис-1,2,3-триазольных производных с высокими выходами.

Несомненной находкой автора является разработка подходов к модификации хлорацетамидных производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, аминокислотами, позволяющих получать водорастворимые соединения. Полученные автором производные диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и остатки L- или D-пролина, особенно их солевые формы (**47a** и **48a**) можно рекомендовать в качестве потенциальных хиральных индукторов органических реакций.

Помимо значительной **научной новизны**, работа Нгуен Хоанг Бао Чан обладает **высокой практической значимостью**, автором разработаны удобные препаративные методы синтеза новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих фрагменты пространственно-затрудненного фенола и группы усиливающие биологическую активность.

В результате скрининга цитотоксической активности *in vitro* выявлено соединение-лидер бромацетамид **25a** активное в отношении линии M-HeLa (IC50 = 0.9 мкМ), превосходящее доксорубин в 2.3 раза и сорафениб в 27.8 раз при высоком индексе селективности (SI=5.8). Хинонметид **236** показал активность в отношении линии M-HeLa (IC50 = 5.1 мкМ), в 5 раз превышающую сорафениб. Производное мочевины **206** проявило селективность в отношении линии HuTu80 (IC50 = 13.2 мкМ, SI=5.6). Показано, что наиболее активные соединения индуцируют образование АФК в опухолевых клетках.

Необходимо подчеркнуть, что разработанные автором подходы к синтезу фосфорсодержащих полициклических структур могут быть полезными при создании новых эффективных, малотоксичных лекарственных противоопухолевых препаратов, а также для синтеза оригинальных хиральных индукторов.

Основные результаты исследования Нгуен Хоанг Бао Чан защищены патентом РФ, опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых отечественных и международных журналах и представлены на 7 профильных конференциях различного уровня.

Таким образом, по объему, актуальности, научной и практической значимости, считаю что диссертационная работа Нгуен Хоанг Бао Чан «Синтез и свойства новых диарилметилфосфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент» соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г.), а ее автор, Нгуен Хоанг Бао Чан, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Кандидат химических наук по специальности  
1.4.3. (02.00.03) – органическая химия,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
гетероциклических соединений  
ИОС УрО РАН, доцент

Русинов Геннадий Леонидович

Почтовый адрес: 620108, г. Екатеринбург,  
ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20,

Телефон: +7-912-241-8857, адрес электронной почты: rusinov@ios.uran.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук

Подпись в.н.с., к.х.н. Русинова И.Л. заверяю.  
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.  
08.06.2026 г.



О.В. Красникова

Вход. № 05-0075  
« 18 » 06 2026 г.  
подпись