

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Примы Дарьи Олеговны «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: Синтез и некоторые свойства», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Примы Д.О. посвящена аза-гетероциклам на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов – представителей обширной группы соединений, интерес к которым обусловлен тем, что они проявляют различные виды биологической активности, включая антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные, цитотоксические, противоопухолевые и другие свойства. Известно, что замена атомов водорода атомами фтора благоприятно сказывается на биологической активности органических веществ и их токсичности. Как правило, содержащие фтор органические соединения проявляют лучшую метаболическую стабильность и более эффективное проникновение через мембраны клеток, чем их нефторированные аналоги. В этой связи большой интерес представляют полифторированные органические соединения, включая ароматические производные. Стоит отметить перспективность использования помимо фтора других галогенов с точки зрения возможности управления биологической активностью органических соединений. Не исключен синергический эффект от присутствия в органической молекуле галогенов двух или более типов.

Биологическая активность безоаннелированных аза-гетероциклов углеводородного ряда достаточно хорошо изучена. В тоже время, фторированные аналоги этих веществ остаются малоисследованными, а информация об их биологической активности практически отсутствует. В этой связи разработка синтетических подходов к получению новых аза-гетероциклов на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов, а также исследование их свойств, включая биологическую активность, представляется актуальной проблемой.

Цель диссертационной работы Примы Д.О. состояла в синтезе новых аза-гетероциклов на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов, а также в поиске среди них веществ с апоптозной противораковой активностью.

Диссертация Примы Д.О. имеет традиционную компоновку материала и изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 3 таблицы, 58 схем и 17 рисунков. Работа состоит из введения, одной главы, содержащей обзор литературы, одной главы обсуждения результатов, главы, содержащей экспериментальную часть, выводов, списка цитируемой литературы из 178 наименований и одного приложения на 16-ти страницах. Материалы диссертации изложены в четырех статьях, включая раздел обзора (все публикации в журналах из перечня ВАК) и тезисах 9 докладов, сделанных на конференциях разного уровня.

Во **введении** автором обосновывается актуальность работы и формулируется цель исследования. В **первой главе** Примой Д.О. проанализированы литературные данные по известным методам получения аннелированных аза-гетероциклов – производных 1,2-диаминобензолов в углеводородном и фторуглеродном рядах, а также имеющаяся информация о биологической активности данных веществ. На основании проведенного анализа автором были сформулированы основные задачи диссертационной работы. Во **второй главе** автором изложены результаты собственных исследований по молекулярному дизайну и синтезу новых аза-гетероциклов – производных полифторированных 1,2-диаминбензолов, а также приведены данные, полученные автором в ходе выполнения диссертационной работы, о цитотоксической и апоптозной активности вновь синтезированных и ряда ранее описанных соединений по отношению к нормальным и раковым клеткам. В **третьей главе** Примой Д.О. представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам химических и биомедицинских экспериментов, условиям структурных и спектральных измерений. Приведены выходы веществ и их температуры плавления (кипения), данные РСА, спектроскопии ЯМР, МС, УФ. ФЛ и ИК, а также результаты элементного анализа. Завершают диссер-

тационную работу выводы, список цитированной литературы и приложение. Выводы полностью отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения.

Соискателем был получен целый ряд новых и принципиально важных результатов, к которым, прежде всего, следует отнести синтез и установление строения ряда ранее неизвестных гетероциклических соединений, а также определение биологической активности некоторых из вновь полученных и ранее описанных родственных веществ в виде апоптоза раковых клеток. Автором синтезированы ранее неизвестные производные полифторированных 1,2-диаминоаренов, имеющих би- и трициклическую структуру, в которых к полифторированному бензольному кольцу аннелированы пяти-, шести- и семичленные азот-, сера- и селенсодержащие гетероциклы. Соискателем впервые показана возможность использования реакции Бахвальда-Хартвига для получения полифторированных 1,3-бензодиазолов непосредственно из полифторированных анилинов. Автором впервые обнаружена способность некоторых фторированных бензоаннелированных аза-гетероциклов, в частности, 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов и 2,1,3-бензоселенадизолов, на фоне их низкой цитотоксичности по отношению к нормальным клеткам, вызывать апоптоз клеток рака гортани Нер2.

Практическая значимость диссертационного исследования Примы Д.О. заключается в разработке новых синтетических методов, позволяющих получать в виде индивидуальных веществ различные полифторированные, полихлорированные и содержащие одновременно атомы фтора и хлора бензоаннелированные аза-гетероциклы. Например, полученные автором стабильные крипто-формы ранее неизвестных ди- и тетра-аминов имеют вполне очевидные перспективы применения в лабораторной практике. Молекулярные и кристаллические структуры 16-ти синтезированных соединений, установленные методом РСА, представляют ценность для дальнейших химических и биомедицинских исследований. В последнем случае данные РСА необходи-

мы для теоретического изучения взаимодействия веществ с рецепторами с применением молекулярного докинга.

К сожалению, диссертационная работа Примы Д.О. не лишена недостатков. При ознакомлении с ней у меня возник ряд замечаний и вопросов:

1. При оформлении диссертации в качестве иллюстративного материала автором использовались схемы, на которых изображены химические превращения веществ, и рисунки, содержащие структуры отдельных соединений, например, рис. 12 (стр. 56). Почему-то автор обозначил иллюстрации на страницах 31 – 35 как схемы, хотя, по сути, их содержание ничем не отличается от содержания рисунка 12 на стр. 56.

2. Обычно для соединений, упоминающихся в тексте более одного раза, используется нумерация, обозначаемая арабскими цифрами (жирным шрифтом). При первом упоминании приводится полное название соединения и его цифровое обозначение дается в скобках. Далее используется краткое название соединения с цифровым обозначением без скобок. К сожалению, автором не использовался этот подход при оформлении первой главы диссертации: нумерация соединений начинается со второй главы, хотя это улучшило бы восприятие обсуждаемого материала.

3. Таблице, приведенной на Схеме 24 (стр. 28), не хватает ссылки на первоисточник, из которого взяты данные. В сопутствующем тексте такая ссылка тоже отсутствует.

4. Неудачный текст, описывающий схему 27 – в нем, почему-то, говорится о дикетоне, хотя речь идет о производном оксо-эфира. Наверное, этот текст стоило сформулировать так: «переход от дикетонов к оксо-эфирам...».

5. В тексте диссертации встречаются неудачные выражения: «можно думать, что они и родственные соединения могут быть синтезированы методами, представленными на схемах 26-28, перенесенным во фторуглеродный ряд» (стр. 30), «... изолирован в виде...» (стр. 39), «соединения 16, 21 и 54 получены от фирмы Aldrich...» (стр. 69), «... объединенном с газовым хроматографом...» (стр. 69), «проверены и не воспроизведены данные работ...»

(стр. 87).

6. На стр. 70 автор написал, что содержание фтора в веществах определялось «стандартным спектрофотометрическим методом с Lp комплексом ализаринового комплексона». С этим утверждением я не могу согласиться. В лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН был разработан уникальный метод определения фтора в органических молекулах и фраза «анализ на фтор был выполнен сотрудниками лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН» более соответствовала бы действительности, чем фраза, написанная автором в диссертации.

7. В списке литературы отсутствуют ссылки на тезисы докладов, в которых отражены результаты диссертационной работы.

8. Для ряда вновь полученных соединений нет данных спектроскопии ЯМР ^{13}C . Чем это обусловлено?

9. При описании процедуры РСА автором говорится, что рентгеновские дифрактограммы были получены при температуре 296 К. Как отразилась такая достаточно высокая температура на точности полученных рентгеноструктурных данных?

Замечания по диссертационной работе Примы Д.О. носят частный характер и не снижают ее ценности и благоприятного впечатления от ознакомления с ней. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследований. В результате проведенных исследований автором получены интересные данные по новым аза-гетероциклам на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов, что является весомым вкладом в химию фторированных гетероциклических соединений.

Автореферат адекватно отражает содержание диссертации, а список опубликованных работ свидетельствует о достаточной полной ее апробации.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», введенного в действие постановлением Правительства Российской Федерации от 24

сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является научно-квалификационной работой, содержащей совокупность теоретических положений, квалифицируемых как вклад в химию фторированных гетероциклических соединений. На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации Прима Дарья Олеговна достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник – заведующий лабораторией каталитических процессов синтеза элементоорганических соединений Института катализа СО РАН, д.х.н., профессор РАН



Адонин Н.Ю.

«26» августа 2019 г.

Подпись Адонина Н.Ю. удостоверяю:

Ученый секретарь Института катализа СО РАН, д.х.н., профессор РАН



Козлов Д.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (Институт катализа СО РАН, ИК СО РАН), пр. академика Лаврентьева 5, Новосибирск, Россия, 630090, тел.: +7(383)330-82-69, факс: +7(383)330-80-56, эл. почта: adonin@catalysis.ru