

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Прима Дарьи Олеговны
«Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов:
синтез и некоторые свойства»,

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность работы. Весьма серьёзной проблемой и вызовом современной медицины является все большее распространение онкологических заболеваний. На настоящий момент смертность от рака занимает второе место в мире после сердечно-сосудистых заболеваний, и поиску новых противораковых препаратов посвящено большое количество усилий химиков-синтетиков всего мира. В последние десятилетия все большее значение для создания лекарственных препаратов приобретают фторорганические соединения – от хорошо известных фторхинолонов, обладающих антибактериальной активностью, до противоракового препарата ларотректиниба, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2018 году. В то же время, среди множества различных классов биологически активных соединений значительное место традиционно занимают азотсодержащие гетероциклы. В ряду этих соединений большую группу биологически активных веществ образуют бензоаннелированные аза-гетероциклы – производные бензимидазола, 1,2,3-бензотриазола, 2,1,3-бензотиа(селена)диазола, хиноксалины, 1,5-бензодиазепины. Следует отметить, что если сами эти соединения изучены достаточно подробно, то их фторзамещённым производным уделено значительно меньшее внимание, а их биологическая активность практически не исследована. Таким образом, диссертационная работа Прима Дарьи Олеговны, **целью** которой является синтез ранее неизвестных полифторированных бензоаннелированных аза-гетероциклов и установление их способности вызывать апоптоз раковых клеток, безусловно, **актуальна** и практически значима.

Структура диссертационной работы и её содержание. Работа изложена на 114 страницах машинописного текста и включает в себя 58 схем, 17 рисунков и 3 таблицы. Диссертация построена традиционно, состоит из введения, трёх глав – литературного обзора (первая глава), обсуждения результатов (вторая глава), экспериментальной части (третья глава), выводов, списка литературы (178 библиографических ссылок) и приложения (16 страниц).

Во введении обоснована актуальность темы, определена цель исследования, охарактеризована научная новизна и практическая значимость работы, и сформулированы положения, выносимые на защиту. В первой главе обобщены литературные данные по основным методам синтеза аннелированных аза-гетероциклов, в том числе фторзамещённых, а также биологической активности как самих этих соединений, так и их синтетических прекурсоров. В целом, данная глава достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области и позволяет сделать обоснованное заключение о новизне и актуальности выбранного автором направления исследований. Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Здесь автором приведены основные результаты проведённого исследования. Описан синтез целого ряда новых фтор- и хлорзамещённых бициклических гетероциклов – 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов, 1,4-бензодиазинов и 1,5-бензодиазепинов. Следует подчеркнуть, что полифторированные производные 1,5-бензодиазепина до настоящей работы известны не были, и этот класс соединений получен автором впервые. На основе 4,7-

дифторбензо[с][1,2,5]селенадиазол-5,6-диамина осуществлён синтез трициклических соединений, содержащих два разных гетероциклических фрагмента, аннелированных с фторированным бензольным кольцом – селенадиазолобензодиазепинов, селенадиазолохиноксалинов, селенадиазолобензимидазолов, селенадиазолобензотриазолов, бензобис(селенадиазолов) – как линейного, так и углового строения. Следует отметить также синтез первого представителя ранее неизвестного класса соединений, в котором в котором бензольный цикл аннелирован с 1,3,2-диоксаборольным и 1,2,5-тиадиазольным циклами. На примере полифторированного 1,3-бензодиазола впервые показана применимость каталитической реакции Бахвальда-Хартвига для синтеза полифторированных аза-гетероциклов. Примечательно, что в данном случае в качестве исходного соединения выступает полифторированный анилин, что позволяет избежать стадии получения соответствующего диамина и, таким образом, сокращает общее количество стадий, необходимых для синтеза целевых соединений. Кроме того, в ходе работы автором показано, что хлорирование элементарным хлором 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов с целью получения их тетрахлорпроизводных приводит к сложной смеси продуктов и препаративная ценность этой реакции ограничена. Впервые показано, что некоторые фторированные аза-гетероциклы – производные 1,2-диаминоаренов обладают высокой цитотоксичностью и апоптозной активностью по отношению к раковым клеткам, являясь малотоксичными для нормальных клеток. На основе полученных данных выделен ряд соединений-лидеров, представляющих интерес для дальнейшего изучения. Найдено, что апоптозная активность соединений не связана с активированием каспаз. Третья глава содержит данные по использованным материалам, оборудованию, методикам химических и биомедицинских экспериментов, условиям структурных и спектральных измерений. В приложение вынесены номенклатурные названия синтезированных новых соединений и результаты компьютерного моделирования взаимодействия некоторых из синтезированных веществ с сайтом связывания фактора HIF2 с использованием молекулярного докинга.

Научная новизна. Диссертантом получены первые представители целого ряда ранее неизвестных классов полифторированных би- и трициклических гетероциклических соединений – 1,5-бензодиазепинов, селенадиазолобензодиазепинов, селенадиазолохиноксалинов, селенадиазолобензимидазолов, селенадиазолобензотриазолов, бензобис(селенадиазолов), диоксаборолобензотиадиазолов. Впервые осуществлён синтез полифторированных, полихлорированных и смешанных (содержащих одновременно атомы F и Cl) бензоаннелированных аза-гетероциклов (1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов, 1,4-бензодиазинов). Продемонстрирована возможность синтеза полифторированных 1,3-бензодиазолов непосредственно из полифторированных аминокислот (анилинов) в условиях реакции Бахвальда-Хартвига. Проведено компьютерное моделирование взаимодействия синтезированных соединений со связывающим доменом PAS-B и на основании полученных данных осуществлена их модификация с целью увеличения их биологической (цитотоксической, апоптозной) активности. Впервые обнаружена способность некоторых из полученных фторированных бензо-аннелированных аза-гетероциклов (1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов, 2,1,3-бензоселенадиазолов) вызывать апоптоз клеток рака гортани Hep2. Установлено, что механизм апоптоза не связан с действием каспаз.

Практическая значимость. В результате проведённых исследований автором разработан синтетический подход к получению фтор- и хлорзамещённых бициклических гетероциклов – 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов, 1,4-бензодиазинов

и 1,5-бензодиазепинов. Разработан подход к синтезу фторированных трициклических соединений, содержащих два разных гетероциклических фрагмента, аннелированных с бензольным кольцом – селенадiazолобензодиазепинов, селенадiazолохиноксалинов, селенадiazолобензимидазолов, селенадiazолобензотриазолов, бензобис(селенадiazолов) – как линейного, так и углового строения. Разработан метод синтеза перхлорированных бензотиа- и бензоселенадiazолов, основанный на хлорировании бензотриазола, восстановлении продукта до 1,2-диаминобензола и его последующем взаимодействии с тионилхлоридом или диоксидом селена. Показано, что этот подход является более эффективным по сравнению с представленным в литературе хлорированием бензотиа(селена)дiazолов. В ряду синтезированных фторированных гетероциклов обнаружены соединения, обладающие высокой цитотоксической и апоптозной активностью по отношению к клеткам эпидермоидной карциномы гортани Нер2.

Степень обоснованности и достоверности. Диссертационная работа Прима Дарьи Олеговны является цельным, завершённым исследованием, выполненным на высоком научном уровне и имеющим практическую значимость. Результаты работы и выводы убедительны. Они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченном широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в органической химии, и не вызывают сомнений.

Апробация работы. Основные результаты диссертации опубликованы в 4 статьях, в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 9 тезисах докладов конференций различного уровня, в том числе международных.

По работе имеются следующие замечания:

- 1) При описании синтеза бензодiazолов 29-32 (стр. 44) автор сообщает, что окислитель – пероксодисульфат калия – был выбран на основании литературных данных, при этом выход целевых соединений составил 27-56% (стр. 45, схема 46). На той же странице со ссылкой на литературу отмечается, что замещённые 1,3-бензодiazолы могут быть получены с выходами до 96% при использовании в качестве окислителя кислорода воздуха. Учитывая существенную разницу в выходах, не вполне понятно, почему автором не осуществлена попытка воспроизвести эту методику на своих субстратах.
- 2) Обращает на себя внимание низкий выход бензотриазола 39 (стр. 48, схема 50) по сравнению с аналогичным соединением 38 (18% и 74%, соответственно). Связано ли это с низкой реакционной способностью исходного диамина 5, либо с процессом выделения и очистки целевого соединения 39?
- 3) Автором изучена цитотоксичность и апоптозная активность синтезированных соединений по отношению к клеткам эпидермоидной карциномы гортани Нер2 (стр. 55-65). В то же время, механизм апоптозного действия фторированных бензо-аннелированных аза-гетероциклов изучался на других линиях раковых клеток – клетках Саov-3 (опухоль яичника) и HeLa (опухоль шейки матки) (стр. 66-68). С чем это связано, и правомерна ли экстраполяция полученных результатов на линию клеток Нер2?
- 4) На стр. 50 автор упоминает малоновый ангидрид как один из «наиболее часто используемых в органическом синтезе 1,3-дикетонов». Хотелось бы отметить, что это не совсем так – поиск по системе SciFinder свидетельствует, что из 35 публикаций, упоминающих это соединение в качестве исходного, использованию его именно как 1,3-дикетона посвящено всего 4.

Имеются также незначительные замечания оформительского характера, например, диамин 22 впервые упоминается на стр. 43 работы, при этом его структурная формула приводится лишь на стр. 45; схема 45 разбита на две страницы, что вызывает неудобства при чтении работы, и т.д.

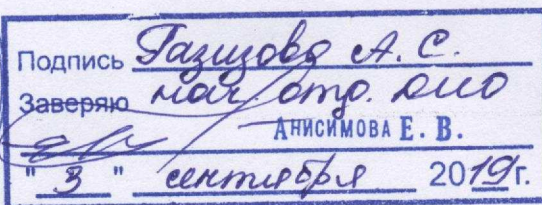
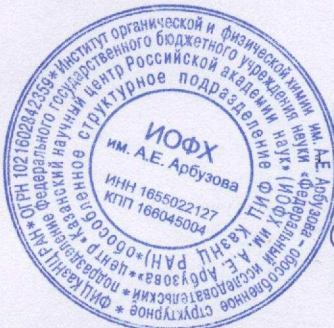
Заключение. Вышеуказанные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Прима Дарьи Олеговны. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»» и п. 8 «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ» паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия.

Учитывая актуальность, научную и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, считаю, что диссертационная работа «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для органической химии – разработка методов синтеза новых полифтор- и хлорзамещённых бензоаннелированных би- и трициклических аза-гетероциклов, а её автор – Прима Дарья Олеговна – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,
старший научный сотрудник
лаб. Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук



Газизов А.С.
3 сентября 2019 г.



Газизов Альмир Сабирович, старший научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8. Телефон: +7 (843)272-73-24; e-mail: agazizov@ioprc.ru