

УТВЕРЖДАЮ:

директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского
института органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии
наук
д.ф.-м.н., профессор



Е.Г. Багрянская

«31» мая 2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН) от «31» мая 2019 года

Диссертация Прима Дарьи Олеговны «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства» выполнена в Лаборатории гетероциклических соединений (ЛГЦС) НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Прима Д.О. работала с 2015 г. младшим научным сотрудником в ФГБУН НИОХ СО РАН в ЛГЦС. В 2015 году окончила Новосибирский государственный университет по специальности «химия». С 1 сентября 2015 по настоящее время обучается в очной аспирантуре НИОХ СО РАН (приказ о зачислении №475-к от 01.09.2015).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2019 г. ФГБУН НИОХ СО РАН.

Научный руководитель – д.х.н., Зибарев Андрей Викторович.

Тема диссертационной работы Прима Д.О. утверждена на заседании Учёного совета НИОХ СО РАН (протокол № 10 от 20.10.2015).

Отзыв рецензента д.х.н. Газизова Альмира Сабировича на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Прима Д.О. посвящена синтезу ранее неизвестных полифторированных бензоаннелированных аза-гетероциклов и установлению их

способности вызывать апоптоз раковых клеток. В ЛГЦС НИОХ СО РАН разработан короткий путь к синтезу полифторированных би- и трициклических аза-гетероциклов аннелированных с бензольным кольцом.

Установлено, что каталитическая реакция в условиях палладий катализируемого аминирования может быть применима для синтеза полифторированных 1,3-бензодиазолов исходя не из полифторированных 1,2-диаминаренов, а из доступных полифторированных анилинов.

Установлено, что фторированные аза-гетероциклы обладают высокой цитотоксичностью и апоптозной активностью на раковых клетках различной морфологии и мало цитотоксичны для нормальных клеток.

Научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость

Научная новизна работы заключается в синтезе ранее неизвестных химических соединений и установлении способности некоторых из них, а также ранее описанных родственных веществ, вызывать апоптоз раковых клеток. Научная новизна для собственно органической химии выражается в том, что синтезированы неизвестные прежде представители аза-гетероциклов – производных полифторированных 1,2-диаминоаренов, имеющих бициклическую структуру, а также, в ряде случаев, их полихлорированные и смешанные (содержащие одновременно атомы F и Cl) аналоги. Впервые синтезированы соединения, имеющие трициклическую структуру включая гибридные вещества. Впервые показано, что в условиях реакции палладий катализируемого аминирования (Бахвальда-Хартвига) возможен синтез полифторированных 1,3-бензодиазолов непосредственно из полифторированных аминокбензолов (анилинов). Научная новизна для биомедицинских приложений органической химии состоит в том, что впервые обнаружена способность некоторых фторированных бензо-аннелированных аза-гетероциклов, в частности, 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов и 2,1,3-бензоселенадизолов вызывать апоптоз клеток рака гортани Нер2. При этом их цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам является низкой.

Основная теоретическая значимость работы для органической химии связана с дизайном и синтезом трициклических n -6- n' соединений ($n, n' = 5, 6, 7$ – аза-гетероциклы), а также 1,3,2-диоксаборольного производного, представляющих новые гетероциклические системы. Для биомедицинских приложений органической химии она состоит в том, что обнаруженная способность изученных соединений вызывать апоптоз раковых клеток, причем не каспазным путем, на фоне их низкой цитотоксичности для нормальных клеток, может использоваться для дизайна новых противораковых средств.

Диоксаборольные производные могут применяться в дизайне новых средств, пригодных одновременно как для химио-, так и для радиотерапии рака.

Практическая значимость выполненного исследования заключается в разработке новых синтетических протоколов, позволяющих получать в аналитически чистом виде различные полифторированные (а также полихлорированные и смешанные – содержащие одновременно атомы F и Cl) бензо-аннелированные аза-гетероциклы для дальнейшего изучения или применения. В частности, синтезированные производные с тиа(селена)диазольными циклами – скрытые формы ранее неизвестных ди- и тетрааминов, имеющие очевидные перспективы применения в химическом синтезе. Молекулярные и кристаллические структуры 16 синтезированных соединений, установленные методом РСА, депонированы в Кембриджском центре структурных данных и могут использоваться как в химических, так и в биомедицинских исследованиях – в последнем случае при теоретическом изучении взаимодействия веществ с рецепторами с применением молекулярного докинга. Флуоресцентные свойства синтезированных веществ могут найти как биомедицинские, так и материаловедческие приложения.

Диссертационная работа Прима Д.О. соответствует специальности 02.00.03. – органическая химия. Работа характеризуется высоким научным и экспериментальным уровнем проведения исследований, квалифицированным применением необходимых физико-химических методов анализа синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Результаты работы рекомендуется использовать в НИОХ СО РАН.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. **Prima D.O.**, Vorontsova E.V., Makarov A.G., Makarov A.Yu., Bagryanskaya I.Yu., Mikhailovskaya T.F., Slizhov Yu.G., Zibarev A.V. Halogenated (F, Cl) 1,3-benzodiazoles, 1,2,3-benzotriazoles, 2,1,3-benzothia/selenadiazoles and 1,4-benzodiazines inducing Hep2 cell apoptosis // *Mendelev Communications*. – 2017. – V. 27. – N. 5. – P. 439–442. DOI: 10.1016/j.mencom.2017.09.002.
2. **Prima D.O.**, Baev D.S., Vorontsova E.V., Frolova T.S., Bagryanskaya I.Yu., Slizhov Yu.G., Tolstikova T.G., Makarov A.Yu., Zibarev A.V. New cancer cells apoptosis agents: fluorinated aza-heterocycles // *AIP Conference Proceedings*. – 2017. – V. 1882. – P. 020057-1–020057-4. DOI: 10.1063/1.5001636.
3. **Prima D.O.**, Makarov A.G., Bagryanskaya I.Yu., Kolesnikov A.E., Zargarova L.V., Baev D.S., Eliseeva T.F., Politanskaya L.V., Makarov A.Yu., Slizhov Yu.G., Zibarev A.V. Fluorine-containing n-6 and angular and linear n-6-n' (n, n' = 5, 6, 7) diaza-heterocyclic

scaffolds assembled on benzene core in unified way // ChemistrySelect – 2019. – V. – 4. – N. 4. – P. 2383–2386. DOI: 10.1002/slct.03970.

4. **Prima D.O.**, Makarov A.G., Zibarev A.V. 18. Polyfluorinated 1,2-diaminobenzenes and derived aza-heterocycles for chemistry, materials science and biomedicine (P. 535-538), In: Polytanskaya L.V. et. al. Organofluorine chemistry: promising growth areas and challenges // Russian Chemical Reviews – 2019. – V. 88. – N. 5. – P. 425–569. DOI: 10.1070/RCR4871.

Вклад соискателя в публикациях: Вклад соискателя в публикации является основным и состоит в планировании исследования, проведении синтезов новых веществ и изучение их биологической активности, анализе, интерпретации и обсуждении результатов.

Во время выполнения диссертационной работы Прима Д.О. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. В период обучения в аспирантуре НИОХ СО РАН Прима Д.О. занималась педагогической работой, руководила выполнением курсовых работ студентами II курса ФЕН НГУ, неоднократно удостоивалась призовых мест на конференциях и в конкурсах молодых учёных НИОХ, активно участвовала в 9 российских и международных конференциях, в том числе в качестве организатора.

Диссертация «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства» Прима Дарьи Олеговны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара №__ НИОХ СО РАН.

Присутствовало на заседании 20 чел., в том числе 8 кандидатов наук и 8 докторов наук. Результаты голосования: "за" – 20 чел., "против" – 0 чел., "воздержалось" – 0 чел., протокол № 11 от 31.05.2019 года.

Председатель семинара
зам. директора НИОХ СО РАН
д.х.н.

Третьяков Е.В.

Секретарь семинара
к.х.н.

Оськина И.А.