

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

о диссертации **Дарьи Олеговны Прима** «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Дарья Олеговна Прима поступила в аспирантуру НИОХ СО РАН в 2015 г. после окончания ФЕН НГУ. В аспирантуре она получила абсолютно новую для нее научную тему, никак не связанную с темой ее университетской дипломной работы. В период обучения в аспирантуре и работы над диссертацией Дарья Олеговна выполнила большой объем оригинальной и новой исследовательской работы, строго соблюдая все необходимые современные стандарты научного качества. Она проявила себя как необычайно инициативный, самостоятельный и квалифицированный исследователь, хорошо владеющий и экспериментальными методами органического синтеза и инструментальными методами исследования строения и свойств химических соединений. В аспирантуре Дарья Олеговна эффективно совмещала научную работу с преподавательской деятельностью, руководя выполнением курсовых работ студентов II курса ФЕН НГУ, а также активно участвовала в общественной популяризации научных знаний. В 2018 г. она успешно прошла научные стажировки в лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН (зав. лаб. член-корр. РАН В. П. Анаников) и лаборатории исследования механизмов апоптоза ФФМ МГУ (зав. лаб. проф. Б. Д. Животовский).

Целями диссертационной работы Д. О. Прима были синтез новых аза-гетероциклов на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов (бициклических 1,3-бензодиазолов, 1,2,3-бензотриазолов, 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов, 1,4-бензодиазинов, 1,5-бензодиазепинов и аналогичных трициклических соединений линейного и углового строения, включая гибридные – т.е. с двумя разными гетероциклами), и первичный поиск среди них веществ, обладающих противораковой активностью, основанной на апоптозе – т.е. отличной от некроза генетически программируемой смерти клеток, минимизирующей побочные эффекты химиотерапии. В связи с этим, работа Дарьи Олеговны, безусловно, актуальна как для собственно органической химии, так и для ее биомедицинских приложений.

Поставленные цели успешно достигнуты: среди многочисленных новых фторсодержащих аза-гетероциклических соединений, полученных Дарьей Олеговной по

оригинальным синтетическим протоколам, обнаружены вещества с высокой антираковой апоптозной активностью – в частности, 1,3-бензодиазолы, 1,2,3-бензотриазолы и 2,1,3-бензоселенадизазолы. Важно, что цитотоксичность этих веществ по отношению к нормальным клеткам является низкой, а их углеводородные аналоги апоптоз раковых клеток не вызывают. Таким образом, показано, что для возникновения апоптозной противораковой активности необходимо сочетание определенного аза-гетероцикла с фторсодержащим бензольным кольцом.

Среди многих синтетических достижений работы Д. О. Прима отдельно следует отметить впервые ею предложенный и реализованный аммонолиз полифторированных 2,1,3-бензотиа(селена)дизазолов, очень перспективный для дальнейшего; синтез первого представителя ранее неизвестного класса соединений, в котором фторированный бензольный цикл аннелирован с 1,3,2-диоксаборольным и 1,2,5-тиадизазольным циклами, создающий перспективу сочетания химиотерапии с радиотерапией; и впервые показанную применимость палладий-катализируемой реакции Бахвальда-Хартвига для синтеза полифторированных 1,3-бензодизазолов непосредственно из полифторированных анилинов. Последний результат исключает необходимость предварительной функционализации анилина в 1,2-диаминобензол и, тем самым, сокращает общее количество синтетических стадий, ведущих к целевым продуктам. Кроме того, Дарьей Олеговой показано, что прочно утвердившееся в органической химии 2,1,3-бензотиа(селена)дизазолов представление о том, что их хлорирование элементарным хлором гладко приводит к тетрахлор-производным является ошибочным и препаративного значения не имеет.

В области изучения противораковой апоптозной активности синтезированных Д. О. Прима соединений принципиально важно установление того, что эта активность не обусловлена активацией каспаз. Наиболее вероятно, что обнаруженная активность связана с рецепцией соединениями анионов, нарушающей ионный транспорт и клеточный анионный гомеостаз. По итогам работы стало ясно, что для дальнейшего наиболее перспективен дизайн и синтез веществ, сочетающих вполне конкретные аза-гетероциклы (1,3-дизазолы, 1,2,3-триазолы и 1,2,5-селенадизазолы) и фторированный бензольный цикл, и обладающих способностью к рецепции анионов – посредством либо сильных водородных связей (дизазолы и триазолы), либо гиперкоординации к атому халькогена (селенадизазолы).

Таким образом, в диссертационной работе Д. О. Прима не только решены все поставленные задачи, но и обоснованы новые – еще более актуальные, масштабные и перспективные для органической химии и ее биомедицинских приложений.

В целом, можно заключить, что Дарья Олеговна Прима, несомненно, очень способный профессиональный ученый-исследователь, способный самостоятельно ставить и решать нетривиальные новые научные задачи. Представленная диссертационная работа, безусловно, является полностью завершенным самостоятельным квалификационным научным исследованием, строго соответствующим всем требованиям ВАК, а сама **Дарья Олеговна Прима** заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук.

Доктор химических наук

Заведующий Лабораторией гетероциклических соединений

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова»

Зибарев Андрей Викторович



Подпись Зибарева А.В. заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН



Бредихин Р.А.