

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.049.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ НОВОСИБИРСКОГО ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ.
Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 20.09.2019 № _____

О присуждении Прима Дарье Олеговне, гражданину РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства» по специальности 02.00.03 – органическая химия принята к защите 28 июня 2019 г., протокол № 3 диссертационным советом Д 003.049.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, Приказ № 714/нк от 02 ноября 2012 года.

Соискатель: Прима Дарья Олеговна, 1994 года рождения, работает в должности младшего научного сотрудника в Лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск). В 2015 году соискатель окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», факультет естественных наук со специализацией органическая химия, в 2015-2019 гг. проходила обучение в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского

института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: Зибарев Андрей Викторович, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, заведующий Лабораторией гетероциклических соединений.

Официальные оппоненты:

1. Адонин Николай Юрьевич, РФ, доктор химических наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией каталитических процессов синтеза элементоорганических соединений (г. Новосибирск),

2. Газизов Альмир Сабирович, РФ, доктор химических наук, Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр» Казанский научный центр Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика (г. Казань)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова» (г. Москва) (заключение составлено Бабаевым Евгением Вениаминовичем, доктором химических наук, ведущим научным сотрудником химического факультета МГУ и подписано Ненайденко Валентином Георгиевичем, доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой органической химии химического факультета МГУ) в своем положительном заключении указал, что

диссертационное исследование является научно-квалификационной работой высокого уровня и вносит существенный вклад в химию фторорганических соединений.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основывается на следующем. Официальные оппоненты – специалисты в области синтетической органической химии, фторорганической химии. В ведущей организации проводятся исследования по разработке стратегии синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений различных классов и созданию на основе фторированных гетероциклов веществ, обладающих биологической активностью, способностью образовывать комплексы с металлами.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ по теме диссертации общим объемом 3 печатных листа, в том числе 4 статьи в научных журналах, которые включены в перечень российских и международных рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций; 9 работ опубликовано в материалах всероссийских и международных конференций. Авторский вклад соискателя в работы заключается в непосредственном участии на всех этапах получения научного знания: анализе известных данных, определении направлений исследования, планировании и постановке экспериментальных работ.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

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 // Mendelevov 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: Polyanskaya 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 Прима Д.О. в эти работы заключается в непосредственном участии на всех этапах получения научного знания: анализе известных данных и определении направлений исследования, планировании и постановке экспериментальных работ.

На автореферат диссертации поступило 10 положительных отзывов с высокой оценкой работы.

1. Отзыв д.х.н., член-корр. РАН Терентьева А.О., заведующего Лабораторией исследования гомолитических реакций №13 ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), г. Москва.
2. Отзыв д.х.н. Хаматгалимова А.Р., старшего научного сотрудника лаборатории физико-химического анализа, заместителя руководителя по научной работе Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова (ИОФХ) – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань.
3. Отзыв д.х.н., профессора Ракитина О.А., заведующего Лабораторией полисераазотистых гетероциклов ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), г. Москва.
4. Отзыв д.х.н., проф. Дильмана А.Д., заведующего лабораторией функциональных органических соединений ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), г. Москва.
5. Отзыв к.х.н. Никитиной А.Ю., научного сотрудника Лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ФГБУН Институт элементарноорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), г. Москва.

6. Отзыв к.х.н. Муравьева А.А., научного сотрудника Лаборатории химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова (ИОФХ) – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань.
7. Отзыв к.х.н. Арсеньева М.В., Научный сотрудник Лаборатории фотополимеризации и полимерных материалов ФГБУН Института металлоорганической химии им. Г. А. Разуваева РАН, г. Нижний Новгород.
8. Отзыв д.х.н., Сосновских В.Я., заведующего кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики ФГАОУ высшего образования «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург.
9. Отзыв к.х.н. Гырдымовой Ю.В., Научный сотрудник Лаборатории химии окислительных процессов Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.
10. Отзыв д.х.н., профессора Перевалова В.П., заведующего кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева, г. Москва.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- предложен и реализован синтез ранее неизвестных химических соединений и установлена способность некоторых из них, а также ранее описанных родственных веществ, вызывать апоптоз раковых клеток.

- синтезированы неизвестные прежде представители аза-гетероциклов – производных полифторированных 1,2-диаминоаренов, имеющих бициклическую или трициклическую структуру, а также, в ряде случаев, их полихлорированные и смешанные (содержащие одновременно атомы F и Cl) аналоги.

- показано, что в условиях реакции палладий катализируемого аминирования (Бахвальда Хартвига) возможен синтез полифторированных 1,3-бензодиазолов непосредственно из полифторированных аминокбензолов (анилинов).

- впервые обнаружена способность некоторых фторированных бензо-аннелированных азагетероциклов, в частности, 1,3-бензодиазолов,

1,2,3-бензотриазолов и 2,1,3-бензоселенадиазолов 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.

Для экспериментальной работы использованы современное сертифицированное оборудование и физико-химические методы исследования, приведены полные спектральные и аналитические характеристики новых

соединений, а полученные результаты находятся в согласии с существующими теоретическими представлениями.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, что подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в научных журналах, на международных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит в теоретическом обосновании задач исследования, определении характера необходимых химических экспериментов и непосредственном участии во всех этапах исследования: получение ряда экспериментальных данных, их обработка и интерпретация, подготовка основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным изложением материала и взаимосвязью выводов с поставленными задачами.

На заседании 20.09.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Прима Дарье Олеговне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, участвовавших в заседании, из них 14 докторов наук по специальности «02.00.03 – органическая химия», из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 15 человек, против присуждения учёной степени 0, недействительных бюллетеней 1.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор

Ученый секретарь диссертационного совета
д.х.н.



И.А. Григорьев

О.А. Лузина

20.09.2019 г.