

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу
Селиховой Натальи Юрьевны «Синтез и исследование некоторых
свойств полифторированных 1,2-диаминоаренов и хиноксалинов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Селиховой Н.Ю. представляет собой уникальное научное исследование, посвященное разработке методов получения полифторированных 1,2-диаминоаренов и хиноксалинов.

Производные хиноксолина – это группа синтетических антибактериальных средств, представленная хиноксидином и диоксидином, обладающая широким спектром противомикробного действия, который включает вульгарный протей, синегнойную палочку, палочку дизентерии и др. Данные препараты активны в отношении бактерий, устойчивых к другим химиотерапевтическим средствам, включая антибиотики. Но в связи с высокой токсичностью производные хиноксалина используются только по жизненным показаниям для лечения тяжелых форм анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции. Современные требования фармацевтической промышленности связаны с получением менее токсичных препаратов, для доступности всем слоям общества. В связи с этим выбор автором диссертации направления по синтезу новых соединений производных полифторхиноксалина безусловно является актуальной задачей современной органической химии, так как введение атома фтора в молекулу органического вещества приводит к кардинальному изменению его химических и физико-химических свойств, а также биологической активности и токсичности.

Основное содержание и общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Селиховой Н.Ю. состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы (186 источников) и изложена на 139 стр.,

включающих 21 таблицу, 19 рисунков и 3 ссылки на собственные работы, 2 приложения.

Оформление материала исследования отвечает формальным требованиям.

В разделе «Общая характеристика работы» автореферата изложены актуальность темы диссертации, цели исследования, научная новизна и практическая значимость работы. Кроме того, приведена структура работы. Даны сведения об апробации работы и публикациях по теме диссертации.

Литературный обзор (40 стр.) содержит сведения о различных методах синтеза производных хиноксалина, включая классическую реакцию Хинсберга, взаимодействием *o*-фенилендиамина с α -кетокислотами, а также из производных *o*-нитроанилина, 1-азидо-2-нитробензола и путем N-гетероаннелирования N,S-ариламиноацеталей нитрокетена и внутримолекулярной циклизации α -ариламинооксимов α -дикарбоноильных соединений. Синтез фторированных производных хиноксалина и их химические свойства, а также биологическая активность рассмотрены отдельными разделами литературного обзора. Литературный обзор представлен на основании 165 научных статей.

Основные результаты проведенных исследований изложены во второй главе (42 стр.), логично разделенной на две части, это новые подходы к получению 1,2-диаминоаренов и к получению полифторпроизводных хиноксалина. Кроме того, рассмотрены реакции замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине диметиламином и метилатом натрия. Результаты прогнозирования биологической активности новых производных хиноксалина программой PASS представлены в отдельном подразделе. Исследование биологической активности *in vitro* показало, что фторсодержащее производное хиноксалина 6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалин (81b) в концентрации выше 125 мкмоль ингибирует рост раковых клеток и приводит к увеличению апоптотической активности. Это свидетельствует о значимости настоящих исследований с целью поиска

биологически активных соединений в ряду фторсодержащих производных хиноксалина.

В третьей главе приведена экспериментальная часть, содержащая описание использованных материалов, приборов, а также подробные методики синтеза всех рассматриваемых в диссертации соединений с их аналитическими и спектральными данными.

Цель работы заключалась в разработке эффективных методов синтеза фторированных производных хиноксалина и исследовании структуры и реакционной способности в некоторых реакциях нуклеофильного замещения новых полифторированных производных хиноксалина, незамещенных по пиразиновому циклу.

Научная новизна полученных результатов заключается в том, что диссертантом впервые получены 16 новых соединений и охарактеризованы некоторые ранее неизвестные полифторированные 1,2-диаминоарены, а также полифторпроизводные хиноксалина, функционализированные (OMe, NMe₂) по карбоциклу и незамещенные по гетероциклическому фрагменту.

Практическая значимость работы заключается в разработке новых методов синтеза ряда ранее неизвестных полифторпроизводных хиноксалина, представляющих интерес как с точки зрения фундаментальной науки, так и в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений прикладного назначения. Полученные в ходе работы данные могут быть использованы для дальнейших исследований в области структурной модификации хиноксалинов. Компьютерное прогнозирование биологической активности синтезированных полифторированных производных хиноксалина показало перспективу выявления среди данных соединений веществ, обладающих противоопухолевой активностью. Экспериментальное исследование цитотоксичности некоторых из

полученных соединений на раковых клетках человека позволяет сделать вывод о практической значимости настоящих исследований, конкретно о биологической активности фторсодержащих производных хиноксалина.

Достоверность приведенных в диссертации экспериментальных результатов не вызывает сомнения, поскольку все синтезированные соединения охарактеризованы с помощью современных физико-химических методов анализа.

По работе имеются следующие замечания.

По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. Стр. 64. Схема 59 повторяет схему 58, в части получения продуктов **81 a-c**.
2. Стр. 64. На схеме 58 представлено получение 5,6,7,8-тетрадиметилхиноксалина, продукта **81d**, по тексту диссертации отсутствуют доказательства получения этого продукта (**81d**), хотя автор утверждает, что данный продукт (**81d**) присутствует в продукте **81c** в качестве примеси. Непонятно на основании чего автор делает такой вывод.
3. Стр. 65-66. Отсутствуют комментарии по таблице 9, в части выходов продуктов **81a-c**. Непонятно, почему выход продукта монозамещения атома фтора в бензольном кольце, **81a**, (46 %) меньше, чем выход продукта дизамещения атома фтора в бензольном кольце, **81b**, (76 %). Так как, при ступенчатом протекании реакции, продукт **81b** всё же образуется из **81a**, тогда выход **81b** должен быть меньше или равен выходу продукта **81a**. К сожалению, автор не представил в работе химизм нуклеофильного замещения атомов фтора на диметиламин в бензольном кольце, на

который можно было бы опираться при интерпретации результатов эксперимента. В связи с тем, что реакция нуклеофильного замещения протекает не количественно, то в таблице 9 нужно было бы указать остаточное количество непрореагированного соединения **4k**. В случае если **4k** реагирует полностью, то какие продукты образуются ещё, так скажем, в количестве 54 %, в условиях получения соединения **81a**?

4. Стр. 66. Таблица 10. Название таблицы: «Значения ...(**81e-g**) в CDCl_3 », а в таблице приведены вещества (**81a-c**).
5. Стр. 66. Таблица 11. Название таблицы: «Данные ...(**81e-g**)», а в таблице приведены вещества (**81a-c**).
6. Стр. 67, последний абзац. Непонятно как можно получить продукт монозамещения атома фтора в бензольном кольце 6-метокси-5,7,8-трифторхиноксалин (**81e**) взаимодействием **4k** с диметиламином.
7. Стр. 73. Схема 60 повторяет схему 58, в части получения продуктов **81 e-h**.
8. Стр.73, предпоследний абзац. Указанное значение химического сдвига 10,16 м.д. для ядра ^{19}F , в двухзамещенном синтезированном продукте (таблица 15), при обращении к таблице 15 отсутствует, также это значение отсутствует и в таблице 16.
9. Стр. 75. Отсутствуют комментарии по таблице 14, в части выходов продуктов **81e-i**. Почему выход продукта **81e** (67 %) меньше продукта **81f** (78 %). Так как соединение **4k** реагирует полностью, то какие продукты присутствуют ещё, так скажем, в количестве 37 % в условиях получения соединения **81e**?

Следует отметить, что указанные замечания не ставят под сомнение достоверность полученных результатов, не снижают научной и практической значимости, а также хорошего впечатления от содержания диссертационной работы Н.Ю. Селиховой.

Автореферат полностью отвечает содержанию диссертации, хорошо иллюстрирован и содержит большой фактический материал.

Заключение

Диссертация написана на высоком научно-техническом уровне и показывает, что автор полностью владеет представленным материалом, при написании излагает свои мысли и понятия научно-техническим языком, имеет достаточную научно-техническую культуру, пользуется современными методами исследования и методами расчета. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Диссертация содержит обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает новизной, а полученные результаты вносят ценный вклад в развитие органической химии.

Перечень приведенных в диссертации публикаций, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, достаточно полно отражают представленную к защите диссертационную работу.

Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия в части основной задачи: направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами и в области исследований: «1. Выделение и очистка новых соединений»; «3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»; «7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития направленных синтетических подходов к ценным продуктам на основе замещенных полифторированных производных хиноксалина. Поэтому считаю, что диссертационная работа «Синтез и исследование некоторых свойств полифторированных 1,2-диаминоаренов и хиноксалинов» соответствует критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., и ее автор –

Селихова Наталья Юрьевна – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент,
Ильясов Сергей Гаврилович
доктор химических наук,
заведующий лабораторией синтеза
высокоэнергетических соединений

С.Г. Ильясов

659322, г. Бийск, Алтайский край, ул. Социалистическая 1.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН).

тел/факс (3854)30-59-37

e-mail: ilysov@ipcet.ru

Подлинность подписи д.х.н. Ильасова Сергея Гавриловича заверяю.

Ведущий специалист по кадрам



О.П. Кравцова