МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

Ленинский пр., д.47, Москва, 119991
Тел. (499) 137-29-44
Телефакс (499) 135-53-28
E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru

http://zioc.ru

ОКПО 02699435, ОГРН 1027700304323,
ИНН/КПП 7736029435/773601001

23.11.2018г. № 12104-361/2171,2-19

На №

Председателю диссертационного совета Д 212.269.04 на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доктору химических наук, профессору

Филимонову Виктору Дмитриевичу

УТВЕРЖДАЮ
Директор ИОХ РАН, академик

М.П. Егоров

«23» ноября 2018 года

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию 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

Важной задачей органической химии является создание новых подходов к синтезу практически значимых соединений. Хорошо известно, что хиноксалиновые фрагменты входят в структуры фармакологических соединений, а 1,2-диаминоарены являются исходными соединениями в синтезе хиноксалинов. Введение атомов фтора в молекулы хиноксалинов очень перспективно, так как фармацевтический рынок наполнен лекарственными препаратами, содержащими фтор. Поэтому разработка новых подходов и усовершенствование традиционных методов синтеза недоступных ранее функционализированных хиноксалинов, в частности, полифторированных является актуальным. В связи с этим перед Селиховой Натальей Юрьевной была поставлена цель: Синтез, исследование структуры и реакционной способности в некоторых реакциях нуклеофильного замещения новых полифторированных производных хиноксалина незамещенных по пиразиновому циклу. И представленная диссертационная работа свитедельствует о том, что цель успешно достигнута.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, насчитывающего 186 источников.

Во введении диссертантка достаточно ясно обозначила область исследований и показала необходимость синтеза полифторированных 1,2-диаминоаренов и хиноксалинов и изучения их свойств. Литературный обзор, посвященный методам синтеза хиноксалина и свойствам фторзамещенных хиноксалинов, содержит полный анализ имеющихся литературных источников и подтверждает необходимость расширения исследований в этой области химии.

В главе 2 «Обсуждение результатов» Селиховой Н.Ю. поэтапно исследуются подходы к синтезу полифторпроизводных хиноксалина на основе исходных полифторированных 1,2-диаминоаренов и изучаются химические, электрохимические свойства и биологическая активность полученных полифторпроизводных хиноксалина.

Синтез исходных соединений **77a-c** и **79** осуществлялся диссертанткой восстановлением производных 2,1,3-бензотиадиазолов **76a-c** и **78** как по известным методикам, так и по усовершенствованным. 1,2-Диаминоарен **77d** получен из 2-нитро-4,5,6-трифтор-1,3-диаминобензола **80**. Ценно, что автор изучила полноту конверсии соединений **76a-c**, **78** и **80**. *Но, к сожалению, на стр. 55,56 не обсуждается результат контроля.* Пришлось посмотреть методики в Экспериментальной части (стр.96,97), что бы выяснилось, что время реакций разное от 30 минут кипячения до 9 часов, при этом выходы согласно таблицы 2 составили 39-90%. *Напрашивается вопрос: При выходах 39% (77**d**), 44% (77**a**) и 65% (79) какие продукты еще образуются.*

Для синтеза полифторпроизводных хиноксалина **4k,80a-g** был выбран удобный подход – реакции 1,2-диаминоаренов **77a-d** и **79** с простейшим альфа-дикарбонильным соединением глиоксалем. Контроль за ходом реакций позволил получить целевые хиноксалины **4k,80a-f** , в основном, с выходами 59-89%. Селиховой Н.Ю. повезло, так как для пяти соединений из восьми получены кристаллы, удовлетворяющие требованиям РСА. *Однако из приведенных данных РСА непонятно отличаются ли они от аналогичных параметров нефторированных хиноксалинов. Нет таких данных и в литературном обзоре.* Проведенные исследования делают доступными целевые соединения.

В разделах 2.3 раскрыты химические возможности 5,6,7,8-тетрафторхиноксалинов в реакциях замещения атомов фтора с выявлением высокой региоселективности образования 6-замещенных изомеров и получены ранее не описанные в литературе продукты моно- (**81a,e**), ди- (**81b,f**), три- (**81c,g**) и тетразамещения (**81d,h**). Эти исследования позволили расширить круг различным образом фторированных хиноксалинов. В реакциях 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина **4k** с диметиламином подробно изучено последовательное замещение атомов фтора (из **4k** получили **81a**, из **81a - 81b**, из **81b - 81c**) и обнаружено, что:

- образование соединений **81a-c** происходит в разных условиях и при разном соотношении реагентов;
- в УФ-спектрах этих соединений наблюдается батохромный сдвиг длинноволновых максимумов поглощения по сравнению со спектрами исходного **2k**;

- для соединений **81a**,**b** наблюдается полиморфизм образцов (различие в температурах плавления и порошковых рентгенограммах).

При использовании метилата натрия в реакциях с хиноксалином **4k** диссертанткой использовался другой подход – атомы фтора замещались непосредственно в хиноксалине **4k**. Ей найдены условия получения моно-, ди-, три- и тетраметоксизамещеных хиноксалинов **81e-h** и еще раз отмечено селективное образование 6-метокси-5,7,8-трифторхиноксалина **81e**. Интересно, что к 6-диметиламино-5,7,8-трифторхиноксалин **81a** при взаимодействии с метилатом натрия в метаноле удалось ввести метоксигруппу и получить соединение **81i**.

Для объяснения природы высокой селективности замещения атома фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине **4k** по положению 6 проведены расчеты методом M06-2X/6-31 + G (d, p), на основании которых сделан вывод о том, что кинетика и термодинамика согласованно ведут к одному продукту замещения в дальнее от гетероцикла положение.

В работе подробно обсуждается строение и свойства полученных соединений, с использованием комплекса современных инструментальных методов исследования (спектроскопии ЯМР, ЭПР, масс-спектроскопии высокого разрешения, ИК-, УФ-спектроскопий). Во многих случаях автору удается подтвердить структуру веществ методом РСА, поэтому можно считать, что строение соединений гарантированно доказано.

Особо хочется подчеркнуть, что при выполнении синтетической части работы диссертантка продемонстрировала виртуозное владение методами тонкого органического синтеза. В каждом изученном случае выявлены тонкости синтезов, найдены условия, при которых целевые и промежуточные соединения получались с наилучшими выходами, поэтому разработанные методики могут быть использованы химиками, занимающимися фторорганическими соединениями. Многие исследования выполнены впервые, что позволило синтезировать новые соединения **77b-d** и **80a-g**, **81a-i**. Работа непременно вносит вклад в расширение границ химии фторорганических хиноксалинов.

Для подтверждения практической ценности перспективности диссертационной работы в двух разделах изучены электрохимические свойства и биологическая активность фторпроизводных хиноксалина.

Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) было изучено электрохимическое восстановление синтезированных фторсодержащих хиноксалинов **4k**, **80a-g** и **81a-c**,**e-i**. Как и ожидалось для большинства соединений, исключая **80c,d**, методом спектроскопии ЭПР подтверждено образование анион-радикалов, тогда как восстановление соединений **80c,d** сопровождалось необратимым гидродехлорированием.

Предворяя биологические испытания диссертантка воспользовалась программой PASS. Для соединений **80a-g** и **81a-c,e-i** спрогнозировано наличие противоопухолевой активности. Довольно широкий спектр активности имеют в прогнозах соединения **81b**,**h**, поэтому они были выбраны для проведения испытаний *in vitro* на цитотоксичность на клетках гепатокарциномы (HepG2), карциномы (Hep2) и лейкемии

человека (U937) и экспрессию мРНК. В Институте молекулярной биологии и биофизики (ИМББ) СО РАН (г. Новосибирск) установлено, что фторсодержащее производное хиноксалина (**81b**) в концентрации выше 125 мкмоль ингибирует рост раковых клеток и приводит к увеличению апоптотической активности. Тетраметоксипроизводное хиноксалина (**81h**) в исследованном интервале концентраций не оказало влияния на жизнеспособность опухолевых клеток. Влияние исследованных соединений на экспрессию мРНК генов CYP1A1, CYP1A2, CYP4a11, CYP3A4 и TNF-alfa выражено слабо.

Диссертационная работа Селиховой Н.Ю. очень аккуратно оформлена, изложена четко и аргументированно. В работе отсутствуют серьезные недостатки. Некоторые вопросы мной уже высказаны на *стр. 2* отзыва. Их хотелось бы дополнить замечаниями по оформлению работы.

1. Общие замечание по всей диссертации:

- в главе 1 номера соединения, в основном, написаны на схемах и не упоминаутся в тексте и только со стр.37 появляются в тексте.

- номера соединений в главе 2 диссертации упоминаются в тексте не по порядку увеличения, а согласно номеров в схемах, что создаёт впечатление о пропущенных номерах соединений. Например: на стр. 52 в раздела 2.1 написано: Необходимые для дальнейших исследований 1,2-диаминоарены **77a–d** и **79**, …Оказывается соединение **78** появляется в конце следующей страницы 53 в схеме 54. И.т.д.

- нет однообразия в написании заместителей в схемах: то CH_3 и C_2H_5, то Me и Et и т.д..

2. Отмечу также некоторые опечатки и неудачные выражениям:

- в схеме 4 на стр.14 в формуле Rink не все однозначно; необходимо уточнение: Что диссертантка имела в виду?

-в схеме 25 на странице 29 неправильно изображена п-толуолсульфокислота – общее написание p-TolSO_3H;

- на стр.38 (последняя строка) в названии соединения …2,3-замещенных-5,6,7,8-тетрафторхиноксалинов… надо писать …2,3-*ди*замещенных…

необычно используется обозначение 4-MePh в схеме 45 на стр. 43 – это ведь 4-Tol, Еще пример: But (схема 50, стр.47)– это Bu или Bu^t;

- в названии таблицы 12 стр. 67 опечатка –указаны соединения **81e-g**, а в таблице представлены **81a-c**;

- на стр. 68 и 75 в подписях рис.5 и 9 написано: Спектр ЯМР ^{19}F реакционной смеси *синтеза* 6-(диметиламино)-… Надо писать: …реакционной смеси *при синтезе*…..

- в названии соединения **81i** (стр.74, абзац 2 строка 3-4) 6-*амино*-7-метокси…..надо было написать 6-*диметиламино*-….

Отмеченные недостатки не изменяют общего благоприятного впечатления от рассматриваемой работы.

Новизна и практическая значимость приведенных результатов не вызывают сомнений. Надежность разработанных автором методов синтеза подтверждена получением новых гетероциклических соединений. Все вышесказанное говорит о

высокой квалификации диссертантки как химика-исследователя. Автореферат и публикации вполне отражают содержание диссертации.

Отзыв на диссертационную работу Селиховой Н.Ю. заслушан и утвержден на научном коллоквиуме лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН (протокол №6 от 19 ноября 2018 года).

В целом, диссертационная работа Селиховой Натальи Юрьевны является законченным исследованием и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, а также по числу и качеству выпущенных диссертантом публикаций полностью соответствует требованиям ВАК РФ к кандидатским диссертациям (пунктам 9-14 действующей редакции «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а её автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия, профессор,
ведущий научный сотрудник, зам. заведующего
лабораторией азотсодержащих соединений
ИОХ РАН Кравченко Ангелина Николаевна

16.11.2018 г.

119991, Москва, Ленинский проспект, 47
Тел. 8-499-135-88-17; e-mail: kani@server.ioc.ac.ru
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Подпись А.Н. Кравченко