

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

КОЛЕСНИК Ирины Андреевны «Синтез и свойства полифункциональных и металло-комплексных производных изоксазола и изотиазола», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Колесник И.А. представляет собой цельное исследование, посвященное поиску новых путей синтеза, характеристике и изучению биологической активности полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола. По предмету исследования, кругу решаемых научных задач, применяемым методическим подходам диссертация Колесник И.А. полностью соответствует специальности 02.00.03 – Органическая химия (химические науки).

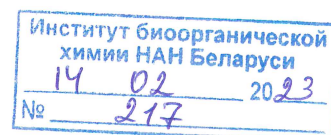
Актуальность темы диссертации

В настоящее время интенсивно разрабатываются новые препараты для медицины и сельского хозяйства, структурной основой которых часто являются 1,2-азолы. В качестве примера таких препаратов можно привести синтетические лекарства (бисептол, сульфаметоксазол, зонисамид, пероспиранол), природные антибиотики (U-43, 795), фунгицид, протравитель семян тачигарен и др. Для продвижения соединений этой группы в практику требуются эффективные методы синтеза новых производных с высоким потенциалом биологической активности и специфичностью действия.

В этой связи решение научных задач, поставленных в диссертационной работе Колесник И.А., посвященной синтезу и изучению свойств производных изоксазола и изотиазола, является актуальным и имеет высокую научную и практическую значимость. Исследовательская работа диссертанта является логическим продолжением проводимых в Институте физико-органической химии НАН Беларуси работ под руководством академика В.И. Поткина. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований РБ на 2016–2020 гг. (раздел 2 «Химический синтез и продукты») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг. (раздел 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», подраздел «Тонкий химический синтез»).

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений выносимых на защиту

Результаты, полученные в диссертации и вошедшие в положения, выносимые на защиту, являются абсолютно новыми.



Три основных синтетических направления развивает автор в своем исследовании. Это - синтез новых производных 5-арил-изоксазола и 4,5-дихлоризотиазола; синтез конъюгатов изоксазола и изотиазола с металлоценами и синтез лигандов для палладиевых металлокомплексов. В каждом из них диссертанту удалось преуспеть, получить результаты, обладающие несомненной научной новизной. Можно выделить некоторые из них.

Автором впервые синтезированы изоксазольные и изотиазольные производные коеновой кислоты, литиевые соли которых, как показано автором, усиливают действие противоопухолевого препарата Тимобел. Получены не описанные ранее изотиазольные и изоксазольные производные ряда амидов и мочевины, среди которых выявлено соединение синергетического действия в отношении противоопухолевого препарата Доксорубин. Осуществлен синтез неизвестных ранее изотиазол- и изоксазолсодержащих первичных и вторичных аминов, амидов и сульфаниламидов, представители которых проявили противоопухолевую и фунгицидную активность.

Важное место в работе занимает синтез производных целевых соединений с использованием циклопентадиенильных комплексов железа и марганца. Впервые получен ряд 4,5-дихлоризотиазол- и 5-арилизоксазолсодержащих производных ферроцена и его структурного марганцевого аналога цимантрена. Некоторые синтезированные соединения этого ряда, как показано автором, являются перспективными в качестве основы для противоопухолевых и агропрепаратов.

Интересные результаты представлены в разделе, посвященном получению палладиевых комплексов. Синтезированы новые гибридные изоксазол-триазольные и изоксазол-(изотиазол)-содержащие пиримидинкарбоксамидные тридентатные лиганды, на основе которых получены палладиевые комплексы, изучена их каталитическая активность. Оказалось, что при высокой каталитической активности эти комплексы способны работать в водной среде и позволяют проводить реакции, не требующие инертной атмосферы.

Обоснованность и достоверность сделанных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертации обеспечена использованием современных методов тонкой органической химии, применением в ряде случаев методов дизайна структур и установления структуры полученных соединений (РСА, ЯМР- и ИК-спектроскопии, Масс-спектрометрии), а также статистических методов обработки материала с использованием компьютерных программ. Сделанные выводы вытекают из основного содержания диссертации, аргументированы и соответствуют цели и задачам работы.

Научная, практическая и экономическая значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Результаты рассматриваемой диссертационной работы имеют несомненную научную и практическую значимость.

Научная значимость полученных в работе результатов заключается в разработке подходов к получению разнообразных новых биологически значимых производных изоксазола и изотиазола. Разработанные походы могут быть полезны для синтеза других производных 1,2-азолов и родственных соединений.

Практическая значимость выполненного диссертационного исследования состоит в получении соединений, обладающих противоопухолевой, фунгицидной и каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания. Особо хочется подчеркнуть, что среди полученных веществ обнаружены соединения синергического действия с уже известными противоопухолевыми препаратами. Результаты тестирования полученных соединений подтверждены Сертификатами Jilin Medical University (Приложение Е), China State Key Laboratory of the Discovery and Development of Novel Pesticides (Приложение Ж). Ряд полученных производных может быть предложен для дальнейших углубленных испытаний.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертации нашли отражение в 21 научной работе, в том числе 11 статьях в рецензируемых научных международных и отечественных журналах, 5 статьях в сборниках материалов конференций и тезисах 5 докладов на конференциях. Общее количество опубликованных статей составляет 8,1 авторских листа. Основные научные результаты и положения диссертации достаточно полно представлены и обсуждены в научной печати.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь. Работа изложена на 211 страницах машинописного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, экспериментальной части, списка использованных источников, включающего 259 библиографических наименований и 21 наименований работ соискателя, 7 приложений.

В диссертации соискатель ученой степени приводит ссылки с указанием авторов и источников, материалы которых он использует. Ссылки приводятся также и на собственные публикации, в которых содержатся материалы, излагаемые в диссертации.

При использовании в диссертации результатов, принадлежащих лицам, совместно с которыми были написаны научные работы, а также иным лицам, автор ссылается на них и отмечает это в диссертации и автореферате.

Представленный в диссертации обзор литературы дает достаточно четкое представление о подходах к синтезу функциональных производных изоксазола и изотиазола и их металлокомплексов. Он органично связан с темой диссертации. Очень подкупает, что автор анализирует работы последних лет, которые не вошли в многочисленные обзорные работы по этой теме. В конце обзора литературы определены «белые пятна» рассматриваемой тематики и поставлены задачи, которые диссертант перед собой ставит.

Во второй главе (результаты и их обсуждение) описаны и обсуждаются полученные диссертантом экспериментальные данные - предлагаемые автором методы синтеза и модификаций производных изоксазола и изотиазола и их металлокомплексов.

Автором предложены эффективные методы синтеза производных 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола: аминов, амидов, мочевины, простых и сложных эфиров, кетонов, бис- и полигетероциклических, а также металлокомплексных соединений. Впервые получены конъюгаты изотиазола с ферроценом и разработаны способы синтеза новых труднодоступных конъюгатов изоксазола с ферроценом. Впервые синтезированы изоксазольные и изотиазольные производные цимантрена. Разработаны подходы к получению новых изоксазол-триазольных, а также изоксазол- и изотиазолсодержащих пиримидинкарбоксамидных лигандов для палладиевых комплексов, обладающих высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания. Среди синтезированных производных обнаружены соединения с противоопухолевым и фунгицидным действием.

Третья глава диссертационной работы посвящена описанию выполненного эксперимента. Обращает на себя внимание огромный объем выполненной работы – автором синтезировано более 140 соединений, при этом структуры всех соединений четко описаны с привлечением практически всех доступных спектральных методов исследования.

В заключении автор подытоживает полученные данные и делает соответствующие логичные выводы. Полученные результаты хорошо обсуждены с привлечением 259 отечественных и зарубежных источников.

В конце диссертации приводятся приложения, содержащие данные РСА синтезированных соединений (приложения А и Б), данные о структуре и каталитических свойствах палладиевых комплексов (приложения В-Д) и результаты тестирования синтезированных соединений (приложения Е-Ж).

Оформление диссертационной работы и автореферата соответствует требованиям ВАК РФ.

В целом, работа хорошо оформлена, написана четким и ясным языком, практически не содержит опечаток. Изложение экспериментальных результатов выстроено в логической последовательности, все обсуждаемые положения и выводы хорошо проиллюстрированы схемами. Автореферат диссертации отражает суть работы, ее результаты и основные положения, которые автор выносит на защиту.

Замечания

При описании эксперимента обычно принято указывать, с помощью каких методов проводился мониторинг протекания реакций. Я не нашла ни одного примера.

Не совсем понятно, почему при таком тщательном описании спектральных характеристик синтезированных соединений не приводятся данные спектров поглощения в УФ.

В каждой группе синтезированных автором соединений обнаружены интересные с точки зрения их активности. Остается загадкой, почему не предприняты попытки запатентовать хотя бы некоторые из них.

В ряде случаев при описании спектральных характеристик полученных соединений автор указывает, что они полностью совпадают с литературными данными (соед. **115, 130, 133, 136, 144, 147, 150, 151, 156**). В таком случае принято давать ссылку на эти литературные данные.

В некоторых схемах несколько необычен порядок нумерации соединений – по мере упоминания в тексте (сх. 6, 7, 30). Это не очень удобно при чтении. В случае, например, схем 6 и 7 (стр.58) в начале обсуждения приводится синтез соединений **33-35** (сх.6), потом **36, 37** (сх.7), и только в конце схемы 7 – соединений **30, 31**.

Кажутся сомнительными ссылки на материалы давно прошедших конференций, датированные, например, 2011 годом (с.с. 211) или 2014 годом (с.с. 219). Если авторы не опубликовали эти материалы в рецензируемых журналах, то возникает вопрос, воспроизведены ли результаты, подтверждены ли они должным образом и т.д.

Хотелось бы большего единообразия в ссылках на переводные журналы. Ряд из них приводится в английской версии (с.с. 5,14, 46, 55, 73, 105, 149, 156-158, 170, 214, 251), другие – на языке оригинала (с.с. 21, 44, 45, 133,134, 142,147,214, 220, 221). При этом часто это одни и те же журналы.

Высказанные замечания, однако, существенно не влияют на сделанные автором выводы и положения, выносимые на защиту.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Считаю, что диссертация Колесник И.А. "Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола", представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, является законченным научным трудом. По актуальности темы, объему и значимости полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и заслуживает самой высокой оценки. Автор работы Колесник Ирина Андреевна является квалифицированным специалистом в области органической химии и заслуживает при-

суждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Формулировка конкретных научных результатов (с указанием их новизны и практической значимости), за которые присуждена ученая степень.

Ученая степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия может быть присуждена Колесник Ирине Андреевне в соответствии с п. 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» за новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, включающие:

- синтез изотиазольных и изоксазольных производных коеновой кислоты и глицилглицина, основанный на их реакциях с функционализированными 1,2-азолами;
- синтез ранее не описанных изоксазол- и изотиазолсодержащих первичных и вторичных аминов, амидов и сульфаниламидов на основе 4,5-дихлоризотиазол- и 5-арилизоксазол-3-илкарбальдегидов и -3-метилхлоридов путем направленной модификации заместителей в положении С-3 гетероцикла;
- синтез новых конъюгатов изотиазола и изоксазола с ферроценом, основанный на реакциях его функциональных производных с 4,5-дихлоризотиазол-3-ил- и 5-арилизоксазол-3-илкарбинолами и -карбальдегидами, а также 4,5-дихлоризотиазол-3-илкарбонилхлоридом;
- синтез конъюгатов 4,5-дихлоризотиазола и 5-арилизоксазола с цимантеном путем взаимодействия 1,2-азолсодержащих карбонилхлоридов и карбальдегидов с реакционноспособными производными цимантрена;
- синтез изоксазол-триазольных и нетривиально координирующихся с палладием изоксазол- и изотиазолсодержащих пиримидинкарбоксамидных лигандов, палладиевые комплексы которых обладают высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания и могут использоваться в неинертной атмосфере, что позволило получить соединения с противоопухолевой, каталитической и фунгицидной активностью, а также способные усиливать действие противораковых препаратов и, в совокупности, вносит заметный вклад в органическую химию полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник лаборатории
химии стероидов ГНУ «Институт биоорганической
химии НАН Беларуси»,
доктор химических наук, профессор

Р.П. Литвиновская

