

ОТЗЫВ

на диссертационную работу **Колесник Ирины Андреевны**
«Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных 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, по которым она представлена к защите

Объектом и предметом исследований диссертационной работы Колесник И.А. являются различные производные изоксазола и изотиазола, оригинальные методы их синтеза и функционализации, направленные на создание практически значимых веществ, включая биологически активные.

Эксперименты, проведенные соискателем, выполнены на высоком уровне с использованием различных подходов к органическому синтезу, современного оборудования. Для доказательства строения полученных соединений автор квалифицировано и умело использовал современные физико-химические методы исследований (ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрию, атомно-абсорбционный, рентгеноструктурный анализ и т.д.). Трактовка обнаруженных закономерностей протекания реакций проводилась в соответствии с общепринятыми представлениями о механизмах органических реакций и данными современных научных публикаций.

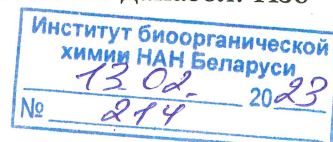
На основании анализа содержания диссертационной работы, автореферата, опубликованных результатов, направлений научных тематик и программ, в рамках которых соискателем выполнялись научные исследования, считаю, что работа Колесник И.А. полностью соответствует отрасли «химические науки» и паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационной работы Колесник И.А. не вызывает сомнений. Она представляет собой завершенное научное исследование, выполненное в актуальной области современной органической химии, связанной с разработкой оригинальных методов синтеза новых гетероциклических соединений, обладающих большой практической значимостью, на основе производных изоксазола и изотиазола.

Синтез соединений с высоким потенциалом биологической активности, перспективных для создания новых медицинских препаратов и пестицидов, получение аналогов применяемых на практике субстанций входит в число приоритетных направлений развития органической химии. В этом отношении изоксазолы и изотиазолы являются привилегированными скаффолдами для конструирования целевых молекул.

Изоксазол входит в структуры молекул различных фармацевтических субстанций: сульфаметоксазола, сульфизоксазола, эндонентана, изокарбоксазида, лефлюномида, валдекоксиба. Ряд замещенных изоксазолов обладает противоопухолевым действием, примером препаратов этого ряда является даназол. Изо-



тиазол, в свою очередь, является структурным фрагментом многих лекарственных субстанций. Важнейшими коммерческими изотиазольными препаратами являются микробицид сульфаметизол, фунгицид изотианил, нейролептики зипрасидон и пероспирон. Особо важным свойством некоторых представителей 1,2-азолов является обнаруженная у них способность усиливать действие известных противоопухолевых средств, что позволяет снизить терапевтическую дозу используемых токсичных препаратов. Такого рода исследования входят в число приоритетных направлений исследований лаборатории химии гетероциклических соединений ИФОХ НАН Беларуси.

Другой областью применения изоксазолов и изотиазолов являются их комплексы с палладием, обладающие каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания. Если примеров изоксазольных палладиевых комплексов немало, то изотиазольные комплексы являются достаточно редкими объектами координационной химии. В работах ИФОХ НАН Беларуси недавно было показано, что палладиевые комплексы с изотиазольными лигандами также являются эффективными катализаторами реакций кросс-сочетания.

Цель диссертационной работы Колесник И.А. состоит в разработке методов синтеза функциональных производных изотиазола и изоксазола, обладающих высоким потенциалом биологической активности, способных выступать в качестве лигандов для комплексов с палладием для последующей оценки их каталитических свойств в реакциях кросс-сочетания. Выбор объектов исследований и поставленная цель свидетельствуют об актуальности темы диссертации.

Проведенные исследования соответствуют перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, являются частью плановых исследований лаборатории химии гетероциклических соединений ИФОХ НАН Беларуси.

Степень новизны результатов и научных положений, выносимых на защиту

Результаты диссертационной работы, на основании которых сформулированы положения, выносимые на защиту, получены впервые и опубликованы автором в профильных рейтинговых журналах Беларуси, России и за рубежом. К наиболее значимым в научном плане результатам относятся следующие:

- разработанные методы синтеза конъюгатов коеновой кислоты с изоксазолом и изотиазолом, а также 1,2-азольных производных дипептидов ряда амидов и мочевины. Целевые соединения трансформированы в водорастворимые соли, что важно для их биотестирования. Эти производные ранее не были известны и, как оказалось, представляют интерес для исследований в химиотерапии опухолей;

- эффективные подходы к синтезу ранее не описанных изоксазол- и изотиазолсодержащих первичных и вторичных аминов, амидов и сульфаниламидов на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-ил-, 5-арилизоксазол-3-илкарбальдегидов и метилхлоридов путем направленной модификации заместителей в положении 3 гетероцикла. Это позволило целенаправленно синтезировать новые замещенные изоксазолы и изотиазолы с высоким потенциалом биологической активности;

- рациональные способы получения новых конъюгатов изотиазола и изоксазола с ферроценом разных типов, впервые осуществленный синтез производных 4,5-дихлоризотиазола и 5-арилизоксазолов с цимантеном, получение изоксазоль-

ных и изотиазольных палладиевых комплексов, проявивших высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания. Следует отметить оптимальность выбранных подходов и исходных субстратов, позволяющих реализовать эффективные оригинальные превращения и получить широкий спектр практически значимых веществ;

– результаты по потенцированию синтезированными соединениями действия противораковых препаратов, а также данные по противоопухолевой и фунгицидной активности некоторых новых веществ;

Новизна полученных в диссертации результатов, а также научных положений, выносимых на защиту, очевидна.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, обоснованность выводов и рекомендаций, изложенных в диссертационной работе И.А. Колесник не вызывает сомнений. Для доказательства структуры полученных соединений автор квалифицировано и умело использует современные физико-химические методы анализа и исследования органических соединений: ВЭЖХ, ИК, УФ, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N спектроскопию, масс-спектрометрию и рентгено-структурный анализ. Экспериментальная часть показывает, что автор владеет современными методами тонкого органического синтеза и физико-химических методов выделения и очистки веществ. Выводы сформулированы корректно, являются достоверными, основываются на корректном использовании большого объема полученных собственных экспериментальных данных, сведений из литературных источников и четко аргументированы.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации

Полученные соискателем результаты представляют несомненную научную ценность для химиков-органиков, занимающихся разработкой методов синтеза гетероциклических соединений и их практическим использованием. Работа Колесник И.А. является значительным вкладом в развитие методов избирательной и целенаправленной модификации изоксазолов и изотиазолов, позволяющих получать широкий спектр разнообразных оригинальных гетероциклических соединений, перспективных для использования в химиотерапии рака, агрохимии, а также для создания новых катализаторов.

Научная значимость диссертационной работы И.А. Колесник заключается в том, что автором найдены оригинальные экспериментальные решения, обоснован выбор реагентов и структурных блоков для использования в синтезе оригинальных производных изоксазола и изотиазола, что позволило успешно решить сложные химические задачи, оптимизировать подходы к получению целевых веществ и получить новые научно и практически значимые результаты. Примерами могут служить синтез первичных и вторичных аминов с удаленной от гетероцикла аминогруппой, когда автором апробируются и сравниваются различные синтетические схемы и корректно обосновывается выбор наиболее рационального пути.

Следует отметить весьма значимые в научном отношении результаты по синтезу и модифицированию комплексов железа, марганца и палладия. Это касается

ферроцена, для которого получены разнообразные производные с остатками изоксазола и изотиазола, в том числе с различными азагетероциклами и труднодоступный изотиазолилферроценофан. Для цимантрена реализованные Колесник И.А. превращения вообще не были известны, поэтому полученные результаты можно рассматривать как существенный вклад в химию цимантрена и координационных соединений марганца.

Научно значимыми, несомненно, являются результаты по синтезу, установлению молекулярной структуры и каталитической активности комплексов палладия с полиазотистыми изоксазол- и изотиазолсодержащими лигандами с несколькими гетероциклами, отличающимися по электронным и комплексообразующим характеристикам. Следует отметить, что примеров изотиазольных комплексов палладия крайне мало, а строение ранее синтезированных комплексов вообще достоверно не определялось, как и их свойства.

В целом, в процессе проведенных Колесник И.А. исследований была синтезирована большая серия новых труднодоступных веществ, использован широкий арсенал различных экспериментальных подходов и установлены особенности протекания реализованных превращений, что придает диссертационной работе высокую научную значимость.

Практическая, экономическая и социальная значимость работы определяется, прежде всего, высоким потенциалом биологической активности синтезированных функциональных производных изотиазола и изоксазола, их способностью выступать в качестве лигандов для комплексов с палладием, которые эффективно могут быть использованы в качестве катализаторов в реакциях кросс-сочетания. Соискателем показано, что конъюгаты 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола с коеновой кислотой представляют интерес для создания противоопухолевых композиций с пониженными терапевтическими дозами, что имеет большое значение для снижения побочных токсических эффектов, совершенствования химиотерапии рака и повышения качества жизни пациентов. Кроме этого некоторые синтезированные производные изотиазола и изоксазола проявили собственную противоопухолевую активность и оказались перспективными для изучения в химиотерапии опухолей. Практическую значимость имеют данные по фунгицидной активности представителей синтезированных производных изоксазола и изотиазола.

Несомненный интерес представляет каталитическая активность палладиевых комплексов с изоксазольными и изотиазольными лигандами. Использование смешанных лигандов, содержащих гетероциклы, отличающиеся по электронным, структурным и комплексообразующим характеристикам позволило стабилизировать палладий в разных степенях окисления, образующийся в ходе каталитического цикла и избежать образования палладиевой черни, что особенно важно в синтезе лекарственных субстанций, где эта примесь недопустима. Новые катализаторы позволяют проводить реакции кросс-сочетания в экологически безопасных условиях, в воде и водно-спиртовой среде, получать селективно, быстро и с количественным выходом целевые продукты. Некоторые из полученных гетероциклических соединений представляют интерес в качестве полезных субстратов для использования в целевом органическом синтезе и имеют коммерческую ценность как химические реагенты.

Рекомендации по использованию результатов работы.

Данные, полученные диссертантом, могут найти применение в научных учреждениях, занимающихся органическим синтезом и исследованиями гетероциклических веществ и металлокомплексных соединений, в частности, в Институте химии новых материалов НАН Беларуси, Институте биоорганической химии НАН Беларуси, Белорусском государственном университете, Белорусском технологическом университете, Санкт-Петербургском университете, Институте органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Иркутском институте химии им. А.Е.Фаворского СО РАН. Результаты по биологической активности могут быть полезны для учреждений медико-биологического профиля, в частности, Институту физиологии НАН Беларуси.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы опубликованы в 11 статьях в рецензируемых научных журналах общим объемом 8,1 авторских листа, 5 статьях в сборниках трудов конференций и тезисах 5 докладов. Публикации результатов диссертационной работы удовлетворяет требованиям ВАК, в статьях раскрыты основные положения и выводы, изложенные в диссертации.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.

Диссертационная работа Колесник И.А. изложена на 211 страницах, включает 104 схемы, 13 рисунков и 18 таблиц. Диссертация традиционно построена и состоит из перечня сокращений, введения, общей характеристики работы, литературного обзора, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, заключения, библиографического списка и 7 приложений. Список цитируемой литературы содержит 259 ссылок. В литературном обзоре критически рассмотрены опубликованные сведения по методам синтеза производных изоксазола, изотиазола и их металлокомплексов. Анализ и интерпретация собственных данных диссертанта и методики экспериментов приведены соответственно во второй и третьей главах диссертации. Обсуждение результатов проведено лаконично, корректно и аргументировано, сопровождается необходимыми ссылками на литературные источники, схемами превращений, рисунками и таблицами. Оформление диссертационной работы и автореферата соответствует требованиям ВАК Беларуси.

Замечания по диссертации

Как уже отмечалось выше, диссертация хорошо оформлена, практически не содержит опечаток и написана современным научным языком. Однако по содержанию и изложению работы имеется ряд замечаний.

1. По моему мнению, обсуждение результатов исследований следовало бы начать с краткого описания методов получения 4,5-дихлор-3-замещенных изотиазолов, 5-арил-3-замещенных изоксазолов и перспективных направлений их модификации. Это позволило бы не только более полно проинформировать о методах синтеза, доступности и ценности исследуемых субстратов, но и пояснить логику последовательности изложения материала.

2. Диссертационная работа включает обилие и множество, несомненно, очень интересного и ценного экспериментального материала, проиллюстрированного 104 схемами различных химических превращений. Однако в некоторых случаях возникают вопросы, связанные с соответствием последовательности приведенных в тексте схем и указанными номерами синтезированных соединений (стр. 57, 58). Кроме этого, желательно было бы также привести названия схем.

3. Имеются редкие примеры некорректного использования химической терминологии (стр. 51, 62). Следует избегать таких выражений как «в случае соединений 34 и 35 приводило к образованию...», стр. 58» и пр.

Указанные замечания не касаются сущности работы, носят характер рекомендаций и не меняют общую положительную оценку диссертационной работы, которая является завершенным исследованием, выполненным в актуальной области на высоком научном уровне. По объему выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов работа и квалификация ее автора – Колесник Ирины Андреевны соответствует ученой степени кандидата химических наук.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата химических наук

Диссертационная работа Колесник И.А. является законченной научно-исследовательской работой, посвященной разработке оригинальных методов синтеза, функционализации различных производных изоксазола и изотиазола и изучению практической значимости полученных соединений.

Соискатель принимала непосредственное участие в формулировании задач исследования, проведении анализа научной и патентной литературы по теме диссертационной работы, в выполнении эксперимента, анализе и интерпретации полученных результатов, в подготовке публикаций и представлении результатов исследований на конференциях. Содержание диссертации, характер поставленных задач, уровень обсуждения, научная и практическая значимость полученных результатов, а также стиль их изложения позволяют сделать вывод о том, что научная квалификация автора – Колесник И.А. – соответствует ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заключение

По объему выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов диссертационная работа «Синтез и свойства полифункциональных и металлокомплексных производных изоксазола и изотиазола» соответствует требованиям ВАК и заслуживает высокой оценки, а ее автор Колесник Ирина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия в соответствии с требованиями пп. 19 и 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» за совокупность новых научно обоснованных теоретических и экспериментальных результатов, **включающих:**

– разработку эффективных подходов к направленной функционализации 5-арилизоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола по положению 3 гетероцикла и син-

тез широкого ряда их ранее неизвестных производных разных типов: первичных и вторичных аминов, амидов, сульфаниламидов, солей, простых эфиров, конъюгатов с GlyGly с амидным и карбамидным связующими линкерами с использованием соответствующих 1,2-азолил-3-карбонилхлоридов, -3-карбонилазидов, -3-карбальдегидов и 3-гидроксиметильных и 3-хлорметильных производных;

– синтез новых труднодоступных функционально замещенных 5-арилизоксазолил- и 4,5-дихлоризотиазолилферроценов и -цимантронов, включая смешанные полигетероциклические металлоцены;

– получение палладиевых комплексов с изоксазолтриазольными, 5-арилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол содержащими пиримидинкарбоксамидными лигандами с высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания в экологически безопасных условиях водной среды;

– выявление среди синтезированных веществ представителей с противоопухолевой и фунгицидной активностью, а также синергистов противоопухолевых субстанций препаратов «первой линии», позволяющих снизить их терапевтическую дозу,

что в совокупности вносит значительный вклад в развитие органической химии, химии гетероциклических соединений, химии 1,2-азолов, их практического использования и имеет важное значение для разработки новых биоактивных веществ для медицины, агрохимии и катализаторов реакций кросс-сочетания.

Официальный оппонент
доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры органической
химии Учреждения образования
«Белорусский государственный
технологический университет»



В.С. Безбородов

