

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н. профессора Владимира Леонидовича Гейна на диссертацию Щур Ирины Викторовны на тему: «Полифторсалициловые кислоты и их производные в синтезе биоактивных веществ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Щур Ирины Викторовны посвящена синтезу полифторсалициловых кислот и их различных функциональных производных, которые обладают выраженной биологической активностью, в частности высоким противомикробным действием. Основной стратегией к получению таких структур является использование в качестве исходного субстрата пентафторбензойной кислоты, которая в зависимости от природы реагента и условий протекания реакций может приводить как к функциональным производным полифторсалициловой кислоты, так и к продуктам замещения атомов фтора в ароматическом цикле в реакциях производных полифторсалициловой кислоты с различными по структуре аминами. Использованный подход позволил автору разработать новые методы синтеза биоактивных веществ, что представляет как теоретический, так и практический интерес. Помимо этого, значительная часть работы посвящена исследованию биологической активности полученных веществ, в частности, изучению противомикробного и цитостатического действия.

Все вышеописанное определяет цель работы и подчеркивает важность и **актуальность** диссертационного исследования Ирины Викторовны.

Научная новизна исследований заключается в оптимизации существующих методов для синтеза полифторсалициловой кислоты, формирования ее функциональных производных, содержащих в своем составе полифторарильный заместитель, а так же теоретическом обосновании протекания изученных реакций через ряд интермедиатов, структура которых была установлена.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для всех синтезированных соединений представлен полный набор современных методов анализа, таких как ИК- и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ. Автором опубликовано 9 научных статей по теме диссертации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ и обзор в журнале «Успехи химии».

Результаты представленной работы имеют достаточную апробацию на конференциях различного уровня. Получено два патента. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание исследования.

Результаты диссертационной работы Щур Ирины Викторовны на тему: «Полифторсалициловые кислоты и их производные в синтезе биоактивных веществ» могут быть использованы специалистами таких научных учреждений, как, например, ФГБОУ ВО «ПГФА» Минздрава России, ФГБОУ ВО «ПГНИУ» Минобра России, ФГБУН ИОХ имени Н.Д. Зелинского РАН, ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» и других.

Диссертационная работа, изложенная на 165 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов выполненного исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 274 ссылки.

Введение содержит актуальность темы исследования и степень ее разработанности, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, цель и задачи диссертационной работы, а также методологию и методы диссертационного исследования. Кроме того, данный раздел включает положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, сведения об апробации работы, а также количество публикаций.

Литературный обзор, посвящен анализу методов синтеза полифторсалициловой кислоты в сочетании с ее биологическими свойствами, а также обсуждается метод синтеза тетрафторсалициловой кислоты ранее разработанный в лаборатории фторорганических соединений ИОС УрО РАН. Во второй часть обзора обсуждаются химические свойства полифторсалициловых кислот и их различных функциональных производных. Представленные современные литературные данные дают обобщенное представление об исследованиях, проводимых преимущественно в течение последних лет, что позволяет автору планировать проведение собственных исследований.

В **обсуждении результатов (Глава 2)** представлены данные исследований, полученные в рамках диссертационной работы. Глава состоит из нескольких разделов. Первый раздел включает в себя изучение различных подходов к поиску удобного универсального синтеза тетрафторсалициловой кислоты. Проведенная оптимизация синтеза позволяет получать данную кислоту с выходом 92%. Так же разработаны оптимальные условия синтеза три- и дифторсалициловых кислот. Хотя реакции не всегда являются строго региоселективными, высокий выход образующихся целевых продуктов позволяет рассматривать их в качестве препаративных.

В следующем разделе автором были изучены модификации полифторсалициловых кислот по карбоксильной и фенольной группам. Были получены натриевые соли, алкильные эфиры, ну и конечно в разной степени фторированный аспирин. Значительная часть раздела посвящена определению констант ионизации и биологической активности полученных соединений. Среди полученных веществ обнаружены соединения, обладающие высокой противовоспалительной активностью превышающей таковую ацетилсалициловой кислоты при несколько большей токсичности по сравнению с препаратом сравнения. У ряда полифторсалициловых кислот было обнаружено противогрибковое и противотуберкулезное действие. Сделан вывод о влиянии количества атомов фтора на биологическую активность. Четвертый раздел является, наверное, наиболее интересной частью диссертации. Начиная с аммиака и в дальнейшем переходя к циклическим аминам, автор получает интересные производные, которые можно рассматривать как фторированные производные 4-аминосалициловой кислоты, а так же ее эфиров и амидов. Было установлено, что в случае введения аминного фрагмента в полифторсалициловую кислоту и ее функциональные производные, происходит снижение их токсичности практически без потери анальгетических и противовоспалительных свойств. При этом показано, что *N*-метилпиперазинилпроизводные сохраняют существенную анальгезирующую активность, а морфолинилсодержащие аналоги сочетают умеренные противовоспалительные и обезболивающие свойства. Значительный раздел диссертации посвящен синтезу металлокомплексов с полифторсалициловыми кислотами и их эфирами. Изучено комплексообразование тетрафтор- и трифторсалициловых кислот с солями биогенных металлов Cu(II), Co(II), Mn(II). Найдено, что ПФСК реагируют с ацетатами Cu(II), Co(II), Mn(II) и хлоридом Cu(II) с образованием соответствующих солей с моноанионным кислотным остатком. Несомненным достижением является установление пространственного строения полученных металлокомплексов с помощью РСА. Полученные металлокомплексы были изучены на наличие у них антибактериальной и противогрибковой активности, а так же цитотоксического действия. На основании полученных результатов были предложены два перспективных соединения с противогрибковым и антибактериальным действием. Полученные патенты на ряд соединений обладающих высокой антибактериальной и фунгистатической активностью свидетельствуют о практической ценности проведенных исследований.

Предложенные механизмы протекания изученных реакций убедительны и не вызывают возражений. В разделе, посвященном

результатам биологических испытаний, приводятся данные по острой токсичности, анальгетической, противовирусной, противомикробной и цитостатической активности ряда полученных веществ.

Третья глава диссертационной работы включает в себя методики синтезов и физико-химические методы исследований. Экспериментальные результаты, полученные Щур Ириной Викторовной, не вызывают сомнений и профессионально интерпретированы. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР (^1H и ^{13}C), ИК-спектроскопия, РСА, хромато-масс спектрометрический анализ, состав полученных соединений подтвержден элементным анализом. Контроль за протеканием реакции осуществлялся методом ЯМР ^{19}F , ТСХ и ГХ-МС.

Диссертация и автореферат написаны грамотным научным языком. Автореферат по своей структуре и содержанию полностью соответствуют обсуждению основных результатов в тексте диссертации.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник следующий ряд замечаний:

1. При описании противомикробной активности полученных соединений используется аббревиатура МИК (минимальная ингибирующая концентрация) хотя, в настоящее время, более употребительной является аббревиатура МПК (минимальная подавляющая концентрация). Для более точной характеристики штаммов использованных бактерий и грибов следовало привести их стандартные номера.
2. Полученные автором соединения обладают выраженной противомикробной, противовоспалительной и анальгетической активностью, для ряда соединений определены константы кислотности, поэтому можно было бы сделать попытку обнаружения количественной зависимости структура активность с целью прогнозирования строения наиболее активного соединения.

Кроме того, при ознакомлении с диссертацией и авторефератом возникли следующие вопросы:

1. Почему при изучении реакции с аминами диссертант не использует такие реагенты как гексиламин, октиламин, додецидамин или цетиламин, которые, учитывая фармацевтическую направленность данной работы, могли существенно повлиять на липофильность полученных соединений, а следовательно и на их биоактивность.
2. В главе 2 разделе 2.4.1 описано получение очень интересных как с точки зрения биологической активности, так и химических свойств 4-аминополифторсалициловых кислот и их метиловых эфиров.

Возникает вопрос, почему не приведены хотя бы единичные реакции синтеза производных по аминокруппе.

3. Принимая во внимание, что ряд полученных металлокомплексов обладает высокой биологической активностью, и может рассматриваться, как перспективные противомикробные субстанции, возникает вопрос: почему не были получены производные серебра, у которых можно ожидать проявления высокой противомикробной активности и низкой токсичности.

Указанные замечания не носят принципиальный характер и не влияют на общую высокую оценку работы.

По своему объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасли химических наук, а также требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Щур Ирина Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия), профессор
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей и органической химии



Гейн Владимир Леонидович

614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2

Телефон: 8(342)2825830

e-mail: geinvl48@mail.ru



26 мая 2025 года

