

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Щур Ирины Викторовны «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 выполнена в лаборатории фторорганических соединений Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН и посвящена разработке эффективных методов синтеза полифторсалициловых кислот (ПФСК) и их производных как потенциальных антимикробных, анальгетических и антибактериальных агентов. Работа имеет не только научное, так и практическое значение, так как дополняет и систематизирует все имеющиеся в настоящее время данные по фторзамещенным производным салициловой кислоты, которая давно является основой для получения целого ряда востребованных медицинских препаратов. Модификация салициловой кислоты, ее эфиров и амидов путем введения в ароматическое кольцо атомов фтора с их уникальными свойствами представляет собой актуальное и перспективное направление при поиске новых лекарств с высокой биологической активностью.

Диссертационная работа объемом 165 страниц построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, насчитывающего 274 ссылки. Во введении обоснованы актуальность темы диссертационной работы, выбор объектов исследования, сформулированы цели и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Литературный обзор посвящен синтезу, химическим и биологическим свойствам полифторсалициловых кислот и их функциональных производных, а в выводах по этой части четко обобщены все аспекты, суммирующие синтетическую и практическую значимость ПФСК.

Глава 2, в которой представлены основные научные результаты, полученные автором в процессе выполнения диссертационной работы, состоит из семи разделов, описывающих синтез ПФСК и их реакции по карбоксильной и гидроксильной группам; синтез, химические и биологические свойства эфиров и аминокислотных производных; синтез и биологическую активность металлокомплексов

ПФСК и их эфиров. При ознакомлении с материалами этой главы обращает на себя внимание не столько оригинальность и сложность проведенных экспериментов, сколько тщательный подбор условий, детальный анализ реакционных смесей, выяснение природы побочных продуктов и, в конечном итоге, успешная разработка оптимальных методов получения широкого ряда новых представителей ПФСК, представляющих большой интерес для медицинской химии.

При получении целевой тетрафторсалициловой кислоты было подробно изучено взаимодействие пентафторбензойной кислоты с метилатом магния (приводятся таблицы с оптимизацией условий) и предложен усовершенствованный метод, который в дальнейшем применялся и для синтеза ПФСК с другим числом атомов фтора. Так, в отличие от карбоксилирования три- и дифторфенолов, три- и дифторсалициловые кислоты удалось получить с более высокими выходами и при простом выполнении эксперимента. Особо следует отметить сравнительный анализ ранее известных методов синтеза ПФСК с методом, представленным в данной работе, который зримо показывает все достоинства разработанного подхода.

Подробное изучение реакций ПФСК по карбоксильной и гидроксильной группам позволило не только повысить выход известного ранее тетрафторированного аналога аспирина до 65%, но и синтезировать практически всю линейку фторсодержащих аналогов клинически используемых препаратов салицилового ряда.

Большое внимание в работе уделяется определению кислотных свойств ПФСК и оценке их биологической активности. Установлено, что присутствие атомов фтора практически не увеличивает кислотность ПФСК по сравнению с салициловой кислотой. Этот, на первый взгляд, неожиданный результат диссертант объясняет двойной электронной природой атомов фтора ($-I$ и $+M$ эффектами), с чем можно согласиться, но как тогда понимать вывод, сделанный автором в конце данного раздела: “можно сказать, что тетрафторсалициловая кислота значительно более кислая, чем как нитросалициловая, так и фторсалициловая кислота”.

При изучении биологических свойств ПФСК и их эфиров установлено, что они проявляют ярко выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие при умеренной токсичности, и обнаружены соединения, обладающие высокой антимикобактериальной активностью. Интересно, что по результатам

выполненного молекулярного докинга определены именно те соединения-лидеры, которые показали выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие в тестах *in vivo*. Показано также, что 2-гидрокси-4,5-дифторбензойная кислота является наиболее перспективным соединением для дальнейшего углубленного исследования на антимикробную активность.

Большой раздел диссертации посвящен синтезу таких аминопроизводных ПФСК, как полифторсодержащие аналоги салициламида и *n*-аминосалициловой кислоты, а также изучению взаимодействия ПФСК и их эфиров с циклическими аминами (реакции S_NAr), которые дают 4-аминозамещенные полифторсалициловые эфиры, амиды и кислоты. Проведены исследования острой токсичности, анальгетической, противовоспалительной и антимикотической активности аминопроизводных ПФСК и выявлен ряд перспективных соединений. Кроме того, осуществлен синтез широкого ряда новых гетеролигандных металлокомплексов ПФСК и их эфиров, строение которых подтверждено данными РСА. Следует отметить, что все научные положения диссертации хорошо изложены и полностью обоснованы.

Глава 3 включает экспериментальную часть работы и содержит описание методов синтеза и характеристики всех вновь полученных соединений. Все методики, спектральные и аналитические данные оформлены аккуратно, в одном стиле и тщательно выверены. Строение всех синтезированных соединений подтверждено спектральными методами и РСА, а их чистота контролировалась данными элементного анализа и HRMS. Автор хорошо владеет современными методами установления строения органических молекул и правильно трактует полученные экспериментальные данные. Достоверность и научная новизна полученных результатов не вызывает сомнения.

В целом, Щур И.В. внесла значительный вклад в химию полифторсалициловых кислот и их производных, обогатив ее как в теоретическом, так и практическом аспекте, а ее кандидатская диссертация представляет собой завершенную и добротнo выполненную экспериментальную работу в области фторорганической химии. По ее результатам опубликовано 10 статей в высокорейтинговых журналах, 2 патента и 7 тезисов докладов, что свидетельствует о заметном вкладе диссертанта в мировую науку.

Обсуждение результатов написано грамотно и профессионально, а сама работа оформлена тщательно и аккуратно. Однако, ряд замечаний все же имеется.

- 1) На стр. 39, 48, 53, 67 диссертации имеются опечатки; на стр. 39 встретился неудачный термин “аминометиленовый остаток”, правильное – иминовый или азометиновый; на стр. 43 указана не та нумерация соединения – вместо **5.5a** должно быть **2.5a**.
- 2) При обсуждении результатов слишком часто используются полные химические названия соединений, которые иногда занимают почти 2 строчки и место которым в экспериментальной части.
- 3) Номера страниц, указанные в оглавлении, не всегда совпадают с номерами страниц в диссертации.

В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) В разделе 2.3.1, посвященном обсуждению кислотности ПФСК, сказано, что тетрафторсалициловая кислота по кислотности не отличается от салициловой кислоты, но значительно более кислая, чем как фторсалициловая кислота? Нет ли здесь противоречия?
- 2) На стр. 59 при обсуждении гидролиза эфиров **2.12a,b**, которые оказались устойчивы к классическим условиям щелочного и кислотного гидролиза, сказано, что морфолин способствует механизму алкил-кислородного расщепления. Почему отдано предпочтение этому типу расщепления, а не ацил-кислородного, которому должны способствовать электронодонорные OH и NH₂ группы?
- 3) Стр. 58: “кипячение тетрафторзамещенного эфира **2.7a** способствовало нуклеофильному замещению не только атома фтора в положении C4, но и в положении C2”. Почему замещение фтора на азидную группу при атоме C4 идет быстрее, чем при атоме C2? Учитывая линейное строение азид-аниона стерический фактор вряд ли может играть здесь решающую роль, в то время как –I-эффект CO₂Me группы должен ускорять атаку на C2 атом.
- 4) На стр. 47 встретились фразы: “100-кратного избытка метанола”, “100-кратного избытка этанола”. Непонятно, почему с такой точностью указан избыток спирта?

В заключение следует отметить, что диссертационная работа Щур И.В. представляет несомненный интерес для химиков-органиков, работающих в области фторорганических соединений с полезными свойствами. Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание работы, которая вносит весомый вклад в химию ПФСК и хорошо апробирована. Считаю, что диссертация на тему «Полифторсалициловые кислоты и их производные в синтезе биоактивных веществ» соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия и отрасли химических наук и требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Щур Ирина Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Согласен на размещение своих персональных данных в документах диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Зав. кафедрой органической химии и
высокомолекулярных соединений
Института естественных наук и математики
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
доктор химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»,
профессор.



Сосновских Вячеслав Яковлевич

2 июня 2025 г.

Почтовый адрес: Россия, 620000, г. Екатеринбург, пр. Ленина, 51
тел. +7-952-729-7608; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Подпись Сосновских В.Я. заверяю:

