

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Щур Ирины Викторовны «Полифторсалициловые кислоты и их производные в синтезе биоактивных веществ», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки)

Производные салициловой кислоты существуют на фармацевтическом рынке с конца 19 века. Такое удивительное долголетие в фармакологии объясняется широким спектром биологической активности этих соединений (жаропонижающее, противовоспалительное, обезболивающее, противотуберкулезное и др.), который обеспечивается их разнообразием, достигаемым химическими превращениями салициловой кислоты. Следует отметить, что интерес к разработке новых подходов к введению различных функциональных групп в бензольное ядро и модификации имеющихся групп салициловой кислоты не угасает до сих пор, что обусловлено активным поиском новых лекарственных препаратов направленного действия с минимальными побочными эффектами. Одним из перспективных направлений в этом отношении является развитие методов синтеза полифторсалициловых кислот (ПФСК), имеющих дополнительные возможности для модификации за счет нуклеофильного ароматического замещения атомов фтора. В связи с этим, диссертационная работа Щур Ирины Викторовны посвящена, безусловно, **актуальной проблеме:** разработке универсального метода синтеза ПФСК и подходов к их целенаправленной модификации для получения соединений с различными видами биологического действия.

В рамках диссертационного исследования получен ряд **новых научных результатов.** Так, найдены оптимальные условия для селективного моно-метоксилирования коммерчески доступных полифторбензойных кислот, что явилось основой эффективного и надежного метода синтеза ПФСК. Автором получены 5 кислот этого ряда с выходами от 59% до 95%.

Модификацией функциональных групп ПФСК синтезированы полифторсалицилаты натрия, алкилполифторсалицилаты, ацетилполифторсалициловые кислоты, полифторсалициламиды, которые можно рассматривать как фторированные аналоги клинически используемых нестероидных противовоспалительных препаратов на основе салициловой кислоты, а также аминокислотные производные ПФСК.

Впервые синтезированы гетеролигандные металлокомплексы ПФСК и их эфиров с фосфор- и азотсодержащими солигандами. В качестве катионов использованы ионы биогенных металлов Cu(II), Co(II) и Mn(II).

Практическая значимость работы заключается в установленной разнообразной биологической активности полученных в работе соединений: метокситетрафторбензойная и трифторсалициловая кислоты проявляют комбинированное противовоспалительное и анальгетическое действие, морфолинилсодержащие ПФСК сочетают умеренные противовоспалительные и обезболивающие свойства с низкой острой токсичностью, большим анальгетическим потенциалом обладает трифторсалициламид, 4,5-дифторсалициловая кислота перспективна как туберкулостатик, в том числе в отношении штамма *МЛУ*, металлокомплексы $[Cu(SalF_4-2H)(Tol-bipy)_2]$ и $[Mn(SalF_4-2H)_2(Tol-bipy)_2]$ показали антимикотическую и антибактериальную активность. Дальнейшие исследования наиболее перспективных образцов производных ПФСК могут привести к созданию новых эффективных лекарственных препаратов.

Рецензируемая диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 165 страницах, содержит 18 таблиц и 19 рисунков. Список литературы включает 274 ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов.

Введение содержит все необходимые элементы: раскрыта актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель, задачи диссертационной работы, научная новизна и практическая значимость, приведены положения, выносимые на защиту, описаны методология и методы исследования, данные об апробации результатов, информация о публикациях по теме диссертации, указаны ее структура и объем.

В литературном обзоре диссертации автор всесторонне проанализировал публикации последних трех десятилетий, посвященные подходам к синтезу ПФСК, а также химии этих соединений. Большое количество статей и патентов (167 позиций в библиографическом списке), многие из которых датированы 21 веком, включенные в обзор, указывает на значительный интерес к рассматриваемой теме в мировой науке. Литературные источники автором тщательно проработаны, высказано личное мнение автора по поводу приведенных синтезов, отмечены их достоинства и недостатки. Завершает главу выводы, из которых следует, что цель диссертационной работы обоснована, поскольку общих надежных методов синтеза ПФСК не существуют, в то время как практически значимые свойства производных этих кислот, особенно биологическая активность, интенсивно изучаются, и уже доказана их перспективность для создания новых антибактериальных, противопаразитарных, антимикотических,

противоопухолевых и других препаратов. Установлена возможность применения производных полифторсалицилатов в качестве агрохимикатов.

Во второй главе проанализированы, грамотно систематизированы и обсуждены экспериментальные данные, полученные автором в ходе исследования. Первый подраздел посвящен синтезу ПФСК, основанному на нуклеофильном замещении *орто*-атома фтора в коммерчески доступной пентафторбензойной кислоте под действием метилата магния. Такой подход к получению ПФСК был известен, однако автором тщательно подобраны оптимальные условия синтеза и выделения целевых продуктов – фторсалициловых кислот с различным количеством и положением атомов фтора. В заключение подраздела проведен сравнительный анализ известных методов синтеза ПФСК и метода, предложенного автором, из которого следует практическая ценность последнего.

Во втором подразделе главы рассмотрены возможные превращения синтезированных ПФСК по карбоксильной и гидроксильным группам, в результате которых получены натриевые соли, метиловые и этиловые эфиры кислот, ацетилполифторсалициловые кислоты.

Далее следует описание и анализ кислотных свойств ПФСК и их биологической активности.

Подраздел 4 раскрывает особенности реакций, приводящих к аминопроизводным ПФСК. Предложен метод синтеза полифторсодержащих аналогов салициламида и *пара*-аминосалициловой кислоты, исходя из метиловых эфиров ПФСК. Также исследована возможность введения в молекулу ПФСК фрагмента циклических аминов как в *пара*-положение, так и в карбоксильную группу. Установлено, что алкилполифторсалицилаты реагируют с циклическими аминами с образованием кислот, их сложных эфиров или амидов в зависимости от условий синтеза. Проведена всесторонняя оценка биологической активности аминопроизводных ПФСК.

Завершает главу «Обсуждение результатов» описание синтезов ряда Cu-, Co- и Mn-содержащих комплексов ПФСК и их эфиров с фосфор- и азотсодержащими солигандами. Установлено, что структура комплексов зависит как от природы катиона металла, так и от влияния заместителей в полифторсалицилатном лиганде и в арильном фрагменте бипиридинового солиганда. Молекулярная и кристаллическая структура некоторых комплексов установлена методом рентгеноструктурного анализа.

Были исследованы антибактериальное и антимикотическое действие металлокомплексов.

В экспериментальной части диссертационной работы приводятся общие сведения об исходных соединениях, использованных при выполнении синтетической части работы, дается вся необходимая информация о физических методах исследования и оборудовании, приводятся кристаллографические данные и параметры уточнения структур, исследованных методом РСА. Методики проведения всех экспериментов описаны достаточно подробно и возможность их воспроизведения не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы Щур И.В. не вызывают сомнения. Они подтверждаются использованием при изучении синтезированных соединений различных современных методов исследования (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА), результаты которых не противоречат друг другу, наличием обширного экспериментального материала, грамотно проведенным теоретическим анализом экспериментальных данных. Согласованность результатов, полученных автором, с литературными данными также свидетельствуют об обоснованности научных положений, выносимых на защиту, и сделанных выводах.

Высоко оценивая достижения синтетического плана, необходимо отметить и профессиональное использование диссертантом современных физико-химических методов исследования, что характеризует современный научный и экспериментальный уровень работы.

Вместе с тем, содержание работы вызывает отдельные непринципиальные или дискуссионные замечания.

1. В схеме 2.2 приводится последовательность превращений кислоты 2.1a в целевую кислоту 2.4a. На первой стадии образуется смесь продуктов 2.1a (14%), 2.2a (76%) и 2.3a (10%), которую далее обрабатывают тионилхлоридом либо пентахлоридом фосфора, получая хлорангидриды соответствующих кислот 2.5a, 2.5b, 2.5c, которые разделяют фракционной перегонкой в вакууме. Далее речь идет только о двух производных 2.5a и 2.5b. Хлорангидрид 2.5c не выделяли? Из хлорангидрида 2.5a обработкой NH_4Cl получали 2.4a с выходом 91%. Интересно было бы оценить выход целевого продукта из расчета на исходную кислоту 2.1a.

Еще один вопрос по этой же схеме. Пентафторбензоилхлорид (2.5b) получали фракционной перегонкой с выходом 10% и 15%. Этот выход как рассчитывали? На с.43 отмечается, что «удаётся вернуть ~10–12% исходной кислоты 2.1a», хочется уточнить: это по отношению к исходному количеству кислоты 2.1a?

2. При отнесении полос поглощения в ИК-спектрах комплексов переходных металлов в области колебаний карбонильных групп хорошо бы использовать ИК-спектры

исходных кислот (кстати, спектры для кислот 2.4a-d в диссертации не приведены). Смещение этой полосы дает дополнительную информацию о прочности связывания лиганда с центральным атомом металла в комплексах разного состава. В спектрах комплексов 2.28a,b-2.31a не корректно, на мой взгляд, сделано отнесение полосы в области 3600 см^{-1} к колебанием ОН, поскольку в комплексах присутствует несколько разных таких фрагментов, например, в 2.31a – гидроксильная группа кислоты и координированная молекула воды, при этом в описании спектра «3662 (ОН)».

3. На рисунках 2.10–2.15 молекулярных структур отсутствуют символы атомов, при этом в тексте расстояния между атомами приводятся с номерами, например, на с.81 «Н11...О2А – 2.622 Å , а также фторводородными связями F4...Н6А – 2.620 Å и F2А...Н5 – 2.660 Å ».

4. В комплексах 2.38a и 2.39a тетрафторсалициловая кислота связана с металлом монодентатно. Интересно узнать, каковы расстояния между карбонильными атомами кислорода и атомом металла в этих молекулах? Проявляется ли у лиганда тенденция к бидентатному типу координации?

5. В тексте диссертации присутствует только 2 ссылки на собственные работы, а как же остальные?

6. В тексте 1 и 2 главы диссертации и в главе 3 используется разная номенклатура, например, салициловая кислота и 2-гидроксibenзойная кислота.

7. Есть некоторые недочеты и опечатки в оформлении работы, например:

- с. 35 введены разные обозначения: «...*n*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA)» и чуть ниже «...*пара*-толуолсульфокислоты (TsOH)»;

- перечень условных обозначений и сокращений (с. 140–141) далеко не полный, при этом содержит общепринятые широко используемые сокращения, которые понятны всем химикам;

- на с. 43 в схеме 2.2 выход соединения 2.3a 60–75%, в табл. 2.1 выходы этого же соединения в указанных в схеме условиях 75% (диглим), 85% (толуол);

- на с. 43 опечатка в номере соединения **5.5a** вместо **2.5a**;

- на с. 53 «2-метоксибензойной кислоты» вместо «2-метокси-3,4,5-трифторбензойной кислоты»;

- на с. 77 расстояние Co1...O2 приведено, как «2. – 085 Å » и др.

Сделанные замечания не влияют на значимость проведенной работы, выполненной на высоком научном уровне. В целом, по содержанию и объему экспериментального материала диссертация Щур И.В. является законченным научным трудом, а ее автора можно характеризовать как сложившегося исследователя, владеющего техникой

проведения эксперимента в области химии органических соединений и обладающего необходимыми теоретическими знаниями.

По теме диссертации опубликовано 9 статей и 1 обзор в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, и 7 тезисных докладов на всероссийских и международных конференциях, получены 2 патента. Основные результаты диссертационной работы доложены на 6 конференциях. Печатные работы и автореферат полностью отражают содержание диссертации.

По актуальности темы исследования, уровню решения поставленных задач, объему экспериментальных данных, новизне и достоверности полученных результатов, а также степени обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа Щур Ирины Викторовны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в том числе п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.8 Органическая химия(химические науки).

Заведующий кафедрой теоретической и прикладной химии
Института естественных и точных наук
ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет
(Национальный исследовательский университет)»,
доктор химических наук по специальности
02.00.08 – Химия элементоорганических соединений,
профессор

Шарутина Ольга Константиновна

г. Челябинск, проспект Ленина, 76
Телефон: +7(932) 011 86 57
Адрес электронной почты: sharutinaok@susu.ru

02 июня 2025 г.



ВЕРНО
Начальник службы
делопроизводства ЮУрГУ
Н.Е. Циулина