

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

СИНЮТИЧ Юлии Вячеславовны

«Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиримидина» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Синютнич Ю. В. представляет собой цельное исследование, посвященное поиску новых путей синтеза, характеристике и изучению биологической активности производных 2-ариламинопиримидина. По предмету исследования, кругу решаемых научных задач, применяемым методическим подходам диссертация Синютнич Ю. В. полностью соответствует специальности 02.00.03 – Органическая химия (области исследования пп. 1 - Установление структуры, изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических и физических методов исследования и теоретических расчетов; 2 - Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений и 5 - Препаративная органическая химия, методы органического синтеза, его теория и практика, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов, комбинаторная химия раздела III Паспорта специальности), отрасли «химические науки».

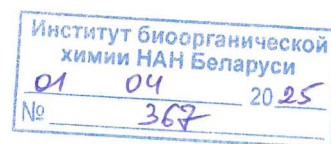
Актуальность темы диссертации

В настоящее время интенсивно ведутся работы по синтезу соединений с антикилинным противоопухолевым действием. Среди них особое место занимают производные пиримидина. Достаточно привести пример препарата иматиниб, который широко вошел в медицинскую практику для лечения хронического миелолейкоза и ряда других опухолей, которые имеют склонность к разрастанию в виде уплотнений или утолщений. Сегодня разработана линейка препаратов этой серии (нилотиниб, пазопаниб, бифетиниб, абемациклиб и др.) и работы в этом направлении продолжаются.

В этой связи решение научных задач, поставленных в диссертационной работе Синютнич Ю. В., посвященной синтезу и изучению свойств производных 2-ариламинопиримидина, является актуальным и имеет высокую научную и практическую значимость. 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, а также Заключение по диссертации являются новыми.



Диссертационную работу Синютич Ю. В. можно разбить на 3 части - это компьютерное прогнозирование биологической активности аминопиримидиновых ингибиторов киназ; синтез аминов и кислот или их производных в качестве ключевых предшественников целевых амидов и, наконец, синтез самих амидов. По каждому из этих направлений диссертанту удалось получить результаты, обладающие несомненной научной новизной. Можно выделить некоторые из них.

Автором с использованием программы PASS проведен прогноз биологической активности ряда производных 2-ариламинопиримидина, в структуре которых сочетались фармакофорные фрагменты ингибиторов протеинкиназ. Сконструировано 17 химерных молекул - амидов ароматических кислот. Следует отметить, что 10 из этих структур были диссертантом синтезированы, некоторые из полученных веществ проявили антипролиферативную активность.

Предложены усовершенствованные методики получения важных промежуточных соединений – 2-аминопиридинов: 1) арилзамещенных гуанидинов с использованием соляной кислоты вместо азотной (это позволило значительно увеличить выходы и сделать их препаративными); 2) диарилзамещенного 2-аминопиридина с использованием водного раствора гидроксида натрия в ДМФА вместо раствора в изопропанол (выходы целевых соединений также значительно повысились - до 83-95%). Важное место в работе занимает новый каталитический метод синтеза 2-аминопиридинов, который предполагает использование нанокатализаторов, таких как диоксида церия, композиты магнетит–диоксид церия и магнетит–диоксид церия–тетраэтоксисилан, который позволил увеличить выходы в 1,5 - 2 раза и сократить время реакции.

Интересные результаты представлены автором по синтезу карбоновых кислот, содержащих в молекуле дополнительную функциональность в виде амина и/или гетероциклические заместители. Находкой здесь можно считать использование при восстановительном аминировании альдегидов катализаторов на основе наночастиц никеля и его новых композитов с поливинилпирролидоном, наноразмерным гидроксиапатитом и порошком алюминия, которые также были получены диссертантом.

В синтезе целевых амидов с различным расположением гетероциклических и амидных фрагментов автором использовались последовательная и конвергентная схемы.

Путем ацилирования хлорангидридами арилкарбоновых, а также коричной кислот полученных автором аминопиридинов синтезирован целый ряд соответствующих амидов, некоторые из них в силу наличия дополнительных функциональных групп были модифицированы в новые производные.

Конвергентная схема состояла во взаимодействии предварительно полученных бензотриазолиловых эфиров или хлорангидридов кислот с аминопиримидинами. Следует отметить, что автором в каждом случае тщательно подбирались условия аминотриазолирования.

Интересными мне показались результаты по синтезу несимметричных диамидов янтарной кислоты. С этой целью на первой стадии в реакции с аминопиримидинами ис-

пользовали ангидрид янтарной кислоты, затем образовавшийся мононоамид пускали в реакцию с аминами другого строения.

Обоснованность и достоверность сделанных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертации обеспечена использованием современных методов органической химии, применением в ряде случаев методов дизайна структур и установления структуры полученных соединений (ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа). 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 2-ариламинопиримидина. Разработанные походы могут быть полезны для синтеза родственных соединений.

Практическая значимость выполненного диссертационного исследования состоит в получении с высокими выходами соединений, обладающих противоопухолевой активностью на клеточном уровне. Ряд синтезированных 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 (10 из них можно отнести к заявленной специальности по химическим наукам), 3 статьях в сборниках материалов конференций и тезисах 7 докладов на конференциях. Общее количество опубликованных статей составляет 6,7 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 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, экспериментальной части, списка использованных источников, включающего 143 библиографических наименований и 21 наименование работ автора, 1 приложения.

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 «Производные 2-аминопиримидина как ингибиторы тирозинкиназ. Молекулярный дизайн, синтез и биологическая активность» (глава 1) охватывает научные публикации за последние 25 лет, он органично связан с темой диссертации и свидетельствует об интересе к изучению производных 2-аминопиримидина. Это позволяет сделать вывод о перспективности исследований по их синтезу и выявлению новых областей применения этого класса соединений.

Во второй главе (результаты и их обсуждение) описаны и обсуждаются полученные диссертантом экспериментальные данные - предлагаемые автором методы синтеза и модификаций производных производные 2-аминопиримидина. Для ряда производных проведено предварительное компьютерное прогнозирование биологической активности.

Автором предложены эффективные методы синтеза целого ряда новых амидов с фрагментом 2-ариламинопиримидина и других фармакофорных азотсодержащих гетероциклов на основе замещенных арилкарбоновых и природных кислот (янтарной, коричной и левопимаровой). Среди синтезированных производных обнаружены соединения-ингибиторы ферментов опухолевых процессов.

Третья глава диссертационной работы посвящена описанию выполненного эксперимента. Автором синтезировано более 40 новых соединений, при этом структуры всех соединений установлены с привлечением доступных спектральных методов исследования.

В заключении автор подытоживает полученные данные и делает соответствующие логичные выводы. Полученные результаты обсуждены с привлечением литературных источников.

В конце диссертации приводится Приложение, содержащее Акт о внедрении результатов НИР в учебный процесс (МГЭИ им. А.Д. Сахарова) и Описание объекта внедрения (получение новых каталитически активных композитов на основе церия).

Оформление диссертационной работы и автореферата соответствует требованиям ВАК РФ.

В целом, работа хорошо оформлена и грамотно написана. Все обсуждаемые положения и выводы хорошо проиллюстрированы схемами, рисунками спектров ЯМР некоторых соединений. Автореферат диссертации отражает суть работы, ее результаты и основные положения, которые автор выносит на защиту.

Замечания

Самые большие замечания по обзору литературы. Учитывая тот факт, что работа защищается по специальности «органическая химия, хотелось бы видеть и в обзоре больше химии. Иногда это просто ссылки на Схемы без обсуждения, а в ряде случаев

просто приведены структуры соединений без описания синтеза (соед. 28, стр. 24; 104, стр. 38; 109, стр. 42 и 110, стр. 42; 118, стр. 45).

Поскольку схемы не всегда обсуждаются, следовало бы, как это принято, указать выходы продуктов под стрелочками. Этот элемент вообще отсутствует.

В обзоре практически не представлены ссылки на патентную литературу. При такой важности и актуальности изучаемых соединений у оппонента большие подозрения, что эта часть публикаций была проигнорирована.

В конце обзора литературы хотелось бы видеть «белые пятна» рассматриваемой тематики и задачи, которые, в этой связи, диссертант перед собой ставит. А мы видим практически повтор Введения.

В главе «Обсуждение результатов» автору следовало бы объяснить, почему не все из 17 наиболее активных по прогнозу соединений удостоились быть синтезированными.

Вопросы вызывает обобщающая Табл. 2.8. со ссылками по синтезу амидов на тезисы конференций, которые по своему объему (1-2 стр.) не могут содержать способ синтеза и доказательство структуры.

При описании антипролиферативной активности синтезированных соединений совсем не ясно, каково при этом поражение здоровых клеток (об этом можно судить, например, по величине IC_{50} для дермальных фибробластов).

Есть ряд замечаний к Экспериментальной части. Так, например, при описании Т.пл. часто отсутствуют данные, из какого растворителя кристаллизовали данное соединение. Абсолютно отсутствует такой метод подтверждения структура (а главное – описания новых соединений) как УФ-спектроскопия. При описании спектров ЯМР ^{13}C часто отсутствуют указания на форму сигналов. Для ряда соединений нет данных элементного анализа и масс-спектрометрии (соед. 40-45, 59, 78, 79, 81, 82, 85, 86, 88, 89, 94).

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 Синютитч Ю. В. «Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиримидина», 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 высокой оценки. Автор работы Синютитч Юлия Вячеславовна является квалифицированным специалистом в области органической химии и заслуживает присуждения 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 Синютитч Юлии Вячеславовне 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:

– *in silico* дизайн новых амидов с потенциальной антикиназной активностью путем фармакофорного моделирования;

– разработку новых эффективных методов получения предшественников амидов 2-ариламино-пиримидинового ряда - 2-аминопиримидинариламинов и аминометилзамещенных арилкарбоновых кислот с применением разработанных селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов;

– разработку схем синтеза новых амидов замещенных арилкарбоновых и ряда природных кислот с фрагментами фармакофорных азотсодержащих гетероциклов на основе производных 2-ариламинопиримидина, ключевыми стадиями которых является аминолиз промежуточно образующихся бензотриазолиловых эфиров кислот и/или ацилирования хлорангидридом кислоты соответствующего амина,

– разработку схемы синтеза несимметричных диамидов янтарной кислоты с использованием на первой стадии (получения моноамида) ангидрида кислоты с последующим амидированием амином другого строения,

что позволило получить новые амиды 2-ариламинопиримидинового ряда с антипролиферативной активностью и, в совокупности, вносит заметный вклад в органическую химию производных 2-ариламинопиримидина и методологию направленного синтеза органических веществ.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник лаборатории
химии стероидов ГНУ «Институт биоорганической
химии НАН Беларуси»,

доктор химических наук, профессор

Р.П. Литвиновская

