

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Верещагина Анатолия Николаевича

на диссертацию **Елькиной Натальи Андреевны**

«ПОЛИФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИЕ

**2-АРИЛГИДРАЗЕНИЛИДЕН-1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ БИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ»**,

представленную на соискание степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.Органическая химия

Актуальность работы. 1,3-Дикарбонильные соединения и их 2-функционализированные производные являются широко востребованными реагентами в органическом синтезе для получения не только разнообразных биологически активных соединений, но и лекарственных препаратов, таких как противовоспалительные и анальгетические средства, противовирусные, противоопухолевые и противомикробные агенты. 2-Арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения имеют синтетический потенциал получения биоактивных веществ, поскольку в синтетическом плане они способны к разнообразным химическим модификациям благодаря сочетанию в их структуре реакционноспособных 1,3-дикарбонильного и арилгидразонного фрагментов. Фторсодержащие аналоги 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений имеют значительные перспективы для исследований из-за уникальных свойств атомов фтора, модулирующих физические, химические и биологические свойства содержащих их молекул. Целью работы являлась разработка методов химических трансформаций фторсодержащих 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений и их производных для получения биоактивных молекул.

Актуальность работы не вызывает никаких сомнений, что подтверждается публикациями диссертационного материала в высокорейтинговых изданиях по органической и медицинской химии.

Общая структура работы. Работа состоит из шести частей: введения, аналитического обзора литературы на тему «Синтез и свойства 2-

арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения (выводов) и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 246 листах машинописного текста, содержит 68 схем, 29 рисунков и 33 таблицы. Список цитируемой литературы включает 290 наименований.

Литературный обзор составляет 28 страниц, содержит 119 ссылок. Литературные данные сгруппированы в разделы, каждый из которых посвящен анализу научных публикаций о синтезе и свойствах 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений. Полифторалкил-содержащие 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфирные известны как селективные ингибиторы карбоксилэстеразы – ферменты первой фазы метаболизма лекарственных препаратов со сложноэфирными, амидными или карбаматными группировками, которые в значительной степени определяют их фармакокинетику, биодоступность, эффективность и возможные токсические эффекты. Селективные ингибиторы карбоксилэстеразы могут быть использованы как безопасные вспомогательные лекарственные средства (компоненты комбинированной лекарственной терапии), повышающие полупериод жизни препаратов короткого действия, используемых в клинической практике. В обзоре рассмотрены модификация, синтез и химические превращения 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений, которые широко используются в органическом синтезе для создания биоактивных веществ.

Обсуждение результатов изложено на 109 страницах. Целью работы являлась разработка методов химических трансформаций фторсодержащих 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений и их производных для получения биоактивных молекул.

Фактически работа была разбита на решение отдельных задач: 1) Синтез открытоцепных производных полифторалкил-2-арилгидразинилиден-

1,3-дикарбонильных соединений; 2) Гетероциклизация 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений как подход к получению биоактивных соединений; 3) Модификации 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений и их производных по арилгидразонному фрагменту; 4) Изучение биологической активности ряда синтезированных соединений.

Для синтеза биоактивных молекул большие перспективы имеет пиразолоновый остов, так как на его основе созданы различные физиологически активные вещества, включая применяемые в клинической практике лекарственные средства.

В ходе исследования диссертантом были найдены пути модификации открытоцепного остова 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений для создания ингибиторов сериновых эстераз получена большая серия 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразолин-3-онов, в которых варьировался полифторалкильный остаток, заместитель при атоме азота N2, а также арилгидразонный фрагмент с различными по характеру заместителями. Было установлено, что полученные фторсодержащие 4-арилгидразинилиденпиразол-3-оны обладают умеренной активностью по отношению карбоксилэстеразам и не ингибируют или проявляют слабую ингибиторную активность в отношении клеточных линий AChE и BChE. Изучена антиоксидантная активность синтезированных 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразол-3-онов. Найдена умеренная ABTS^{•+}-связывающая способность NH-незамещенных 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразолонов.

Предложены методы синтеза 2-арилгидразинилиден-3-оксокислот и их эфиров. На основе 2-арилгидразинилиден-1,3-дикетонов получены конъюгаты с такрином с мультитаргетным действием, перспективным для лечения болезни Альцгеймера.

Важным достижением с точки зрения раскрытия синтетического потенциала стала гетероциклизация 2-арилгидразинилиден-1,3-

дикарбонильных соединений. Разработаны альтернативные методы синтеза полифторсодержащих 4-арилгидразинилиден-5- R^F -пиразол-3-онов, которые имеют значимый потенциал как антикарбонилэстеразные, антигонорейные, противоопухолевые и анальгетические средства. Обнаружено, что фторсодержащие 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфирциклизуются с гидроксиламином в 4-арилгидразинилиден-3- R^F -изоксазол-5-оны, а 2-арилгидразинилиден-1,3-дикетоны – в 4-арилгидразинилиден-5-гидрокси-5- R^F -изоксазолины, которые дегидратируются в 4-арилдiazенил-5- R^F -изоксазолы.

Помимо синтеза диссертантом также были изучены и модификации 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений. Предложен метод синтеза функционализированных 5- R^F -пиридазин-3-онов на основе региоспецифичной циклизации фторсодержащих 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с илидом фосфора. Установлено, что циклизация по арилгидразонному фрагменту приводит к потере анти-CES свойств. Найдено, что реакция кросс-сочетания Сузуки 4-галогенфенилгидразинилиден-5- CF_3 -пиразол-3-онов может быть использована для синтеза ди(гет)арильных производных с улучшенными красящими свойствами. Показана возможность использования 4-арилазопиразолов в качестве исходных реагентов в реакциях каталитического гидрирования для получения 4-аминопиразолов.

Для большинства синтезированных соединений были проведены биологические исследования. Для ряда соединений установлена антиоксидантная, анальгетическая, антибактериальная, противовирусная и противоопухолевая активность. Все биологические исследования проводились в сравнении с известными референсными препаратами.

Экспериментальная часть составляет 67 страницы. В ней подробно описаны физико-химические и биомедицинские подходы, которые применялись в работе, а также приборы, на которых они проводились.

Приведены подробные характеристики всех синтезированных соединений. В работе получено 208 новых соединений, в ряде случаев не учитывая пространственные изомеры.

Обоснованность выводов, а также достоверность полученных результатов основана на применении широкого спектра современных физико-химических (ЯМР, масс, ИК-спектроскопия), расчетных и биологических методах.

Основное содержание диссертации изложено в виде 11 статей, реферируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science, а также рекомендованных ВАК РФ и докладывалось на пяти научных конференциях. Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения, полностью отражает содержание диссертации.

По диссертационной работе имеются следующие замечания и ремарки:

1. В литературе есть устойчивое понятие фармакофора и фармакофорного фрагмента. Фармакофор – это набор пространственных и электронных признаков, необходимых для обеспечения оптимальных взаимодействий с определённой биологической мишенью. Является ли арилгидразоновый фрагмент фармакофорным? Действительно ли именно его наличие придает антикарбоксилэстеразную активность соединению в целом?
2. Каким образом (каков механизм) происходит самоконденсация 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфиров **2.3** в 2-толил-4-толилгидразинилиден-пиразол-3-оны **2.23r**, **2.24i**, **2.27c**?

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. По новизне, оригинальности, масштабности поставленных задач, а также методов их решения, настоящая диссертационная работа заслуживает наивысшей оценки.

Таким образом, диссертационная работа Елькиной Натальи Андреевны по поставленным задачам, уровню их решения, объему и достоверности полученных результатов, их научной и практической значимости полностью

отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Елькина Наталья Андреевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва, заведующий лабораторией углеводов и биоцидов им. академика Н.К. Кочеткова (№ 21)

Верещагин Анатолий Николаевич

Верещ и «11» 01 2023

(подпись)

Контактные данные:

Тел.: +7 (499) 137-13-53, e-mail: vereshchagin@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 1.4.3 – «Органическая химия»

Адрес места работы: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Подпись Верещагина А.Н. ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского,

кандидат химических наук



Коршевец И.К.