

Отзыв

официального оппонента заведующего лабораторией синтеза активных реагентов «Института технической химии» УрО РАН Шкляева Юрия Владимировича на диссертацию Натальи Андреевны Елькиной на тему «Полифторалкилсодержащие 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения в синтезе биоактивных веществ», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Работа Натальи Андреевны Елькиной посвящена разработке синтеза 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений – удобных платформ для синтеза биологически активных соединений, в т.ч. лекарственных препаратов. Учитывая сравнительно малую изученность полифторзамещённых ДКС и уникальные свойства атома фтора, а также большую востребованность практической медицины в новых лекарственных препаратах, тему диссертации следует признать **актуальной**.

Диссертационная работа Н.А.Елькиной построена по традиционной схеме и включает введение, литературный обзор, посвящённый синтезу и строению 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений. (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение, выводы, список использованной литературы, включающий 183 работы, список использованных сокращений и приложение. Диссертация изложена на 146 страницах печатного текста, содержит 94 схемы, 19 рисунков и 7 таблиц. Существенных замечаний по структуре диссертации у меня нет.

Во **введении** автор обосновывает актуальность, степень разработанности темы исследования, цель и задачи работы, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, а также о методологии и методах исследования и положениях, выносимых на защиту.

Литературный обзор (глава 1) включает в себя рассмотрение полифторзамещённых ДКС как селективных ингибиторов карбоксилэстеразы, модификацию ДКС, их реакции с нуклеофилами, в т.ч. с моноаминами и N,N-, N,O- и C,N-динуклеофилами.

Существенных замечаний по структуре и содержанию литературного обзора у меня нет.

Во **второй главе** Н.А.Елькина описывает результаты проделанной работы.

На первом этапе работы автором наработан большой объём полифторсодержащих и, для сравнения их биологической активности, не содержащих атомы фтора, ДКС, в т.ч. ранее не известных.

Это позволило Н.А.Елькиной исследовать возможность введения в целевую молекулу фрагмент природного спирта, для чего была проведена реакция азосочетания Li-солей ДКС, уже содержащих необходимый фрагмент, с диазоаренами.

Интересные результаты получены диссертантом при оценке значимости сложноэфирного фрагмента на анти-CES свойства. Н.А.Елькина показала, что деалкилирование алкиловых эфиров арилгидразонов ДКС успешно протекает при использовании $AlBr_3$ в различных растворителях и, кроме того, показать невозможность ранее постулированного образования замещённых циннолинов.

Ещё один подход испытан Н.А.Елькиной при получении незамещённых и замещённых амидов арилгидразонов ДКС взаимодействием аммиака или метиламина, что привело к получению амидов с высоким выходом. Оказалось однако, что ариламины в реакцию не вступают и целевые продукты были получены взаимодействием амидов ДКС с солями арилдиазония.

Изучая влияние акцепторных заместителей на анти-CES активность диссертант заменила карбонильную группу при фенильном заместителе на

сульфонильный фрагмент, для чего были получены 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-арилгидразинилиден]пропан-2-оны.

Интересный факт обнаружен Н.А.Елькиной при изучении взаимодействия 2-А-1,3-ДК с гексиламином. В то время как нефторированный 2-А-1,3-ДК реагирует исключительно по ацетильной группе, фторсодержащий продукт даёт смесь продуктов, из которых только продукт по ацетильной группе устойчив, а изомер по трифторацетильной группе претерпевает расщепление. Данное наблюдение позволило использовать 2-А-1,3-ДК в реакциях аминополиметилена-производными антихолинэстеразного препарата такрина, причём реакции протекали региоспецифично по ацетильному фрагменту.

Естественным продолжением работы является изучение реакций гетероциклизаций 2-А-1,3-ДК с замещёнными гидразинами, гидроксиламином и с 3-аминопиразолами.

Большой ряд замещённых пиразолов был получен двумя основными путями: взаимодействием 2-А-1,3-ДК с замещёнными гидразинами или азосочетанием фторсодержащих пиразолонов с солями арилдиазония. Интересно, что 2-А-1,3-ДК при кипячении в трет.бутиловом спирте с соляной кислотой претерпевают самоконденсацию с распадом одной из молекул 2-А-1,3-ДК. Кроме того, автором проведён синтез пиразолов, содержащих сульфонильную группу.

Опираясь на известное фармакологическое действие изоксазольного скаффолда, Н.А.Елькина изучила взаимодействие 2-А-1,3-ДК с хлоргидратом гидроксиламина, что позволило получить ряд изоксазолонов и перевести их в замещённые изоксазолы.

При изучении взаимодействия 2-А-3-ОЭ с аминопиразолами автором показано, что результат реакции зависит от величины полифторалкильного радикала, что приводит к получению как пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-онов, так и изомерные 7-гидроксидигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-оны. Более

сложный характер взаимодействия выявлен Н.А.Елькиной при взаимодействии 2-аминопиразолов с 2-А-1,3-ДК, причём в этом случае важным является строение обоих реагентов. Тщательный анализ результатов позволил получить как пиразоло[1,5-а]пиримидины, так и пиразоло[3,4-в]пиридины.

Автором показано также, что как 2-А-1,3-ДК, так и 2-А-3-ОЭ неустойчивы в условиях реакции Сузуки и модификацию изучаемых соединений удаль провести данным методом только для 4-арилгидразидинилиден-5-СF₃-пиразол-3-онов.

Отдельного рассмотрения заслуживает поиск практически важных результатов проделанной работы. Н.А.Елькиной проведён поиск эффективных ингибиторов карбоксилэстеразы среди синтезированных соединений, причём автор не ограничивается фактом обнаружения высокой активности препаратов, а с помощью молекулярного докинга устанавливает механизм из возможного лействия. Кроме того, в работе найдены соединения, обладающие антигонорейной, противоопухолевой, анальгетической противогриппозной, антиоксидантной, противогрибковой и. противомикробной активностью. Важным моментом исследования является установление решающего значения наличия арилгидразонной группы для проявления антиGES, антиAChE и антиBChE активности.

Экспериментальная часть (глава 3) содержит сведения об использованных для установления структуры приборах и методиках синтеза целевых соединений, позволяющих адекватно воспроизвести полученные результаты. Для доказательства строения синтезированных соединений Н.А.Елькина использует современный набор физико-химических методов анализа, включая РСА, результаты и их интерпретация сомнения не вызывают.

В заключении кратко перечислены основные достижения автора.

Выводы отражают суть проделанной автором работы.

Список литературы содержит ссылки на 308 источников, преимущественно за последние годы.

Автореферат адекватен содержанию диссертации.

Работа написана хорошим литературным языком, аккуратно оформлена и легко читается.

По теме диссертации опубликовано 11 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

В работе встречаются опечатки, хотя их количество невелико. Так, на с.15 укзвн пирозолон вместо пиразолона, на с.18 указано, что реакция идёт с 2-тетралоном, тогда как на схеме 1.12 изображён 2-инданон.

На с.94 указано, что в качестве положительного контроля использовали флуконазол и спектиномицин, тогда как в таблице 2.17 (с.95) указан только спектиномицин.

Литературные ссылки сделаны не единообразно – то фамилия, название и т.д., то название и т.д.

Указанные замечания не снижают общего весьма благоприятного впечатления от работы.

В целом диссертационная работа Натальи Андреевны Елькиной «Полифторалкилсодержащие 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения в синтезе биоактивных веществ» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, а также по числу и качеству опубликованных работ полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасли химических наук и требованиям п.9 Положения о присуждении учёных степеней в УрФУ, а её автор – Наталья Андреевна Елькина – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовлен официальным оппонентом - заведующим лабораторией синтеза активных реагентов «Института технической химии

УрО РАН» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессором Шкляевым Юрием Владимировичем.

yushka49@mail.ru, тел. (342) 237 82 89.

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),

профессор



Шкляев Юрий Владимирович

Подпись д.х.н., профессора Ю.В. Шкляева удостоверяю.

Учёный секретарь ИТХ УрО РАН, к.т.н.



— Чернова Галина Викторовна

«09» января 2023 г.

614013, Пермь, ул. Академика Королёва, 3 Телефон: (342) 237-82-72

Факс: (342) 237-82-62. Электронная почта: info@itc.perm.ru