

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Елькиной Натальи Андреевны «Полифторалкилсодержащие 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения в синтезе биоактивных веществ»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Работа Елькиной Натальи Андреевны носит комплексный характер и включает как направленный синтез производных 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений, так и обзор возможных способов их гетероциклизации и дальнейшей функционализации. Целевые соединения представляли интерес как эффективные ингибиторы карбоксилэстеразы, однако в ходе исследования арсенал возможного применения продуктов был пополнен внушительным списком других видов биологической активности, как антирадикальная, противоопухолевая, противогриппозная, анальгетическая и другие, показана возможность применения в терапии болезни Альцгеймера. Наличие фторалкильных заместителей у большинства исследованных соединений обуславливало особенности как в реакционной способности, так и в биологических свойствах, что было описано и изучено как непосредственным сравнением экспериментальных данных, так и с помощью расчетных методов. Всё сказанное характеризует высокую **актуальность** диссертационного исследования.

**Научная новизна** диссертационной работы обеспечивается разработкой методов для получения очень широкого набора производных полифторалкильных 2-арилгидразинилиден-3-оксокислот, 1,3-дикетонов и их структурных аналогов, что позволило осуществить исследование взаимосвязей структура-активность (SAR), а также исследованием особенностей влияния полифторалкильных и других заместителей на региохимию взаимодействия 1,3-дикарбонильного фрагмента с моно- и полинуклеофилами: аминами, гидразинами, гидроксиламином и 3-аминопиразолами. Высокая **практическая значимость** работы характеризуется прекрасными показателями биологической активности полученных соединений, позволяющими переходить к дальнейшим этапам их внедрения как фармацевтических препаратов или компонентов лекарственных композиций.

Структура диссертации соответствует общепринятой, текст изложен на 246 страницах, содержит 68 схем реакций, 29 рисунков, 33 таблицы, цитаты на 308 литературных источников.

Во введении сформулирована актуальность исследования и в краткой форме представлены основные результаты и выводы из работы, которые хорошо формируют

представление о содержании работы, её месте и значимости в области синтетической и медицинской химии 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений.

Глава 1 включает в основном обзор литературы по синтезу и гетероциклизации 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с участием как гидразонного, так и 1,3-дикарбонильного фрагментов. Большая часть задействованных источников опубликована за последние 10–15 лет, что подчеркивает динамичность и актуальность темы диссертации. Особо выделяется относительно плохая проработанность в изучении региохимии взаимодействия с полинуклеофилами. Дополнительно приведена общая информация по карбоксилэстеразам и их ингибиторам, ключевому прикладному направлению исследования. Рассмотренные данные дают хорошее представление о существующих пробелах в области химии 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений, из которых логично вытекают задачи диссертационной работы.

В главе 2 описаны и проанализированы результаты проделанной Елькиной Н. А. работы. Исследование имело хорошую стартовую базу в виде патента по ингибирующей активности 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфиров по отношению к карбоксилэстеразе, а перед диссертантом стояла задача развить и расширить потенциал этих объектов. В работе представлен синтез большого ряда производных, в которых варьировались и полифторалкильный, и арильный, и алкоксильный заместители. Был проведен синтез и сравнение с другими карбонилсодержащими аналогами: кетонами, кислотами, амидами. В результате были выявлены наиболее перспективные заместители для синтеза продуктов гетероциклизации и намечены соединения-лидеры для дальнейших медицинских исследований. Примечательно, что наличие фторалкильной группы было критическим для обеспечения ингибирующих свойств, что сходится с имевшимися литературными данными. Среди полученных продуктов большинство проявляли селективность к карбоксилэстеразе по сравнению с ацетилхолин- и бутирилхолинэстеразой, причем селективность увеличивалась при переходе к эфирам объёмных природных спиртов. Все выявленные закономерности были сопоставлены с результатами молекулярного докинга и показывали хорошую корреляцию экспериментальных и теоретических данных. Стоит отдельно отметить, что, хоть реакции в данных разделах являются довольно тривиальными, поисковый характер работы состоял в поиске оптимальных стратегий синтеза целевых соединений, так как не все из них удавалось успешно реализовать.

Дальнейшая работа была связана с изучением реакций с моно- и полинуклеофильными аминами. Уже с первичными аминами проявил себя основной побочный процесс – кислотное расщепление по трифторацетильной группе, поэтому наблюдалась, чаще всего, селективность атаки по ацетильному фрагменту. Тем не менее,

удалось подобрать условия с достижением хороших выходов до 68%, и синтезировать конъюгаты с такрином, интересные как мультитаргетные препараты для лечения болезни Альцгеймера.

При переходе к динуклеофильным реагентам, 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфирьы показали ожидаемую региоселективность с первичной атакой по кето-группе. В случае же с 2-арилгидразинилиден-1,3-дикетонами селективность отличалась от реакций с моноаминами, и первичная атака шла по фторацильной группе для гидразинов или очень неселективно с гидросиламином. С полученными пиразолами и пиразолонами, изоксазолами и изоксазолонами проведено обширное исследование биологических свойств, среди которых особо выраженными оказались антибактериальные.

Реакции 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с аминазолами носили сложный характер и реализовались как региоизомерные *N,N*- и *N,C*-циклизации в зависимости от структуры как реагентов, так и субстратов. Среди полученных полициклических соединений оказались перспективные анальгетики.

Методы синтеза всех соединений подробно описаны в экспериментальной части работы (глава 3), а структура самих соединений исчерпывающе подтверждена с помощью ЯМР и ИК спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии.

В ходе знакомства с рукописью диссертации было выявлено небольшое количество опечаток и несоответствий. Так, на странице 13 говорится об *O*-карбамоилированных 1-гексафторизопропанолах со ссылкой на источник [26], в котором говорится о гексафторизопропилфосфатах. На схеме 1.19 (стр. 22) не соответствуют продуктам обозначения заместителей в субстрате, на схеме 1.26 (стр. 30) изображена изоцианогруппа заместитель вместо циано и так далее. Имеются смещения нумерации соединений в главах 2 и 3, например для **2.20**. Тем не менее, указанные недочеты не мешают пониманию информации, и в целом оформление работы охарактеризую как грамотное и тщательное.

При чтении диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Какой ингибитор карбоксилэстеразы оказался самым активным, самым селективным? Достигли ли улучшения активности по сравнению с патентными данными (пат. РФ № 2574291)?

2. В литературном обзоре говорится, что CES-ингибирующая активность трифторацетилсодержащих соединений обусловлена образованием *гем*-диолов, но докинг проводили для кето-формы, почему?

3. Имеют ли предположенные в литературе циннолины (схема 2.5, стр. 58) и описанные продукты **2.8** одинаковые физико-химические характеристики? Возможно,

условия проведения реакции всё же чем-то отличались, и оба варианта продукта способны образоваться.

4. Эксперименты по исследованию хелатирующей способности соединений **2.20** описаны не полностью. Интересно, например, соотношение количеств ионов металлов и лигандов. Картину хорошо дополнили бы спектры поглощения растворов солей без добавления аминокетонов **2.20**.

Полученные обширные данные представлены в 11 статьях в уважаемых изданиях, индексируемых в международных базах данных, а также на конференциях всероссийского и международного уровней.

Диссертационная работа «Полифторалкилсодержащие 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения в синтезе биоактивных веществ» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для медицинской химии и развития фармацевтической отрасли страны. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Елькиной Н. А. отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а её автор, Елькина Наталья Андреевна, несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

**Усачев Сергей Александрович,**

Кандидат химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия,

доцент департамента фундаментальной и прикладной химии

Института естественных наук и математики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина.

e-mail: s.a.usachev@urfu.ru

тел.: +7 (343) 3899725

620000, Россия, Екатеринбург, пр. Ленина, д. 51

Личную подпись Усачева С. А. заверяю

Ученый секретарь ученого совета ИЕНМ УрФУ

16 января 2023 г.



*Handwritten signature in blue ink.*

Памятных Л. А.