

ОТЗЫВ
официального оппонента Сапожниковой Ирины Михайловны
на диссертацию Газизова Дениса Аликовича на тему
«Синтез и свойства азоло[*a*]аннелированных птеридинов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Газизова Дениса Аликовича «Синтез и свойства азоло[*a*]аннелированных птеридинов» посвящена разработке методов синтеза полиазотистых конденсированных гетероциклических производных - азоло[*a*]аннелированных птеридинов и изучению их фотофизических свойств и биологической активности. Азоло[*a*]аннелированные птеридины вызывают интерес как соединения, объединяющие в своей структуре два перспективных фрагмента – птеридиновый и азоло[1,5-*a*]пиримидиновый. С одной стороны, химия азолопиримидинов хорошо изучена, а сами азолопиримидины хорошо известны, в первую очередь, как биологически активные соединения; с другой – в этой области по-прежнему имеется обширный потенциал для дальнейших научных изысканий. Вообще, химия конденсированных полиазотистых гетероциклов, и, в частности, химия азолопиримидинов, является одним из ведущих направлений уральской школы органического синтеза, и, в этом смысле работа Д.А. Газизова является логичным развитием данного направления. При этом азоло[*a*]аннелированные птеридины мало изучены и представлены в литературе небольшим числом примеров. Таким образом, **актуальность** представленной работы не вызывает сомнений.

Диссертационная работа построена классическим образом и включает введение, литературный обзор (**глава 1**), обсуждение результатов (**глава 2**), экспериментальную часть (**глава 3**), заключение, список литературы, список условных обозначений и сокращений, приложения. Работа изложена на 194 страницах печатного текста, содержит 89 схем, 14 таблиц, 37 рисунков, включает 203 ссылки на библиографические источники.

Литературный обзор (глава 1) включает в себя две основные части. Первая часть посвящена методам синтеза азолоаннелированных птеридинов, в основном рассмотрены работы, опубликованные после 2010 года. Вторая часть посвящена рассмотрению методов модификации азолоптеридиновой системы с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода.

Литературный обзор хорошо структурирован, а его содержание соответствует задачам, поставленным автором в своей работе. Однако, на мой взгляд, было бы уместно также затронуть вопросы физических свойств обсуждаемых птеридинов и их биологической активности, поскольку эти свойства исследуются автором в работе.

Обсуждение результатов (глава 2) можно разделить на три основных раздела – синтетическая часть, исследование физических свойств полученных соединения и исследование биологической активности.

На первом этапе (**раздел 2.1**) была поставлена задача поиска оптимальной стратегии синтеза ключевых исходных соединений – азолопиримидин-6,7-диаминов.

Согласно первой стратегии, заключающейся в нитровании азолопиримидин-7-аминов с последующим восстановлением, предложен метод синтеза азолопиримидин-7-аминов, основанный на взаимодействии аминоказолов с 3,3-диэтоксипропионитрилом. Однако данный метод имеет свои недостатки (высокая стоимость исходного сырья и необходимость введения дополнительной стадии в некоторых случаях), что побудило автора к разработке альтернативного метода с использованием цианоморфолиноэтилена в качестве 1,3-бисэлектрофила.

Далее была проведена оптимизация реакции нитрования полученных азолопиримидин-7-аминов и их последующее восстановление до азолопиримидин-6,7-диаминов.

Хотя вышеописанный подход в целом можно назвать эффективным, автор отмечает, что он имеет ограничения, связанные, в первую очередь, со стадией нитрования, поэтому предлагает альтернативный подход: конденсация аминоказолов с 2-[2-арилгидразинилиден]-3-оксо-пропионитрилом с образованием арилазопроизводных, где азогруппа выступает в качестве эквивалента нитрогруппы и далее восстанавливается до аминокгруппы.

При оптимизации условий синтеза соединений **13** автор обращается к принципам зеленой химии, что, несомненно, является актуальной задачей современного органического синтеза. Существенным плюсом является успешная попытка масштабирования на примере синтеза 2-трифторметил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина-6,7-диамина **10с**, что демонстрирует возможность практического внедрения данного метода.

В **разделе 2.2** представлены реакции циклизации азолопиримидин-6,7-диаминов с образованием аннелированного гетероцикла. Примечательно, что помимо получения целевых азолоптеридинов, продемонстрирована возможность получения азолоаннелированных пуринов.

Далее (**раздел 2.3**) была исследована реакция нуклеофильного замещения водорода в полученных азолоптеридинах с целью функционализации гетероциклической системы. В качестве C-нуклеофилов использовались пиррол, индол, полифенолы, тиофен. Было показано, что основное направление первичной нуклеофильной атаки – атом углерода C5 пиримидинового цикла, при этом экспериментальные данные согласуются с расчетами. Были выделены стабильные σ^H -аддукты, разработан метод их ароматизации. Обнаружено, что в других условиях образуются продукты двойного замещения, в качестве объяснения данного факта предложен механизм внутримолекулярной перегруппировки. Наконец, был разработан метод синтеза, позволяющий провести CН-

функционализацию без промежуточного выделения σ^H -аддуктов с высокими выходами.

Раздел 2.4 посвящен обсуждению физических свойств синтезированных соединений. Для некоторых полученных соединений были изучены их фотофизические свойства, также для ряда соединений **18** была проведена оценка влияния заместителей на их фотофизические свойства. Часть соединений проявила фотолюминесцентные свойства, квантовые выходы при этом составили от 7 до 85%, что является достаточно высоким показателем. Дальнейшее исследование физических свойств соединений **18** показало, что три соединения проявили себя как перспективные полупроводники, сопоставимые с уже используемыми на практике. Стоит отметить, что в целом было проведено подробное исследование физических свойств целевых соединений и проделан большой объем работы.

В **разделе 2.5** описана биологическая активность полученных соединений в экспериментах *in vitro* в отношении антибактериальной, противогрибковой, противовирусной активностей и цитотоксичности. Приведены результаты молекулярного моделирования на белках-мишенях вирусов гриппа и SARS-CoV-2, демонстрирующие целесообразность *in vitro* скрининга.

В целом, в большинстве случаев исследуемые соединения не проявили выраженной биологической активности и ни в одном случае не были сопоставимы с референсными препаратами.

В **экспериментальной части (глава 3)** приведены методики синтеза целевых соединений и их физико-химические свойства, характеристики приборов и методов анализа, методики молекулярного моделирования, методики исследования биологической активности. **Достоверность** полученных результатов не вызывает сомнений. Для подтверждения структуры полученных соединений привлечены современные методы физико-химического анализа, включая ЯМР-спектроскопию (в том числе корреляционные методы HSQC и HMBC), рентгеноструктурный анализ, ВЭЖХ, термогравиметрический анализ и масс-спектрометрию высокого разрешения.

Научная новизна и теоретическая значимость работы находятся на высоком уровне. Предложены новые синтетические подходы к получению целевых азоло[*a*]птеридинов. Исследована реакционная способность азоло[*a*]птеридинов в реакциях нуклеофильного замещения водорода ароматическим нуклеофилами. Во многих случаях автор привлекает квантово-химические расчеты для оценки реакционной способности веществ и подтверждения предлагаемых механизмов.

Подробно исследованы физические свойства полученных соединений, проведена оценка влияния структуры на фотофизические свойства. Для ряда синтезированных соединений исследована их антибактериальная, противогрибковая и противовирусная активность.

Работа обладает высокой **практической значимостью**. Автором предложены эффективные методы синтеза исходных азолопиримидин-6,7-диаминов и целевых азолоптеридинов, достоинством которых являются высокие

выходы, доступность реагентов, простота выделения, возможность получать широкие ряды соединений. Разработаны методы прямой СН-функционализации азоло[а]птеридинов. Автором проделан большой объем синтетической работы, получено более 100 новых соединений.

Ряд полученных соединений обладает флуоресцентными свойствами и демонстрирует достаточно высокие квантовые выходы. Несколько соединений являются перспективными полупроводниками, сравнимыми с уже известными веществами, при этом они более доступны с точки зрения синтеза.

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web Of Science, а также представлено 5 докладов на научных конференциях.

Работа написана грамотным языком и хорошо оформлена, число ошибок и опечаток минимально. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

При прочтении диссертации к диссертанту возникли следующие замечания и вопросы:

Замечания:

1. В работе присутствуют немногочисленные ошибки и опечатки (например, стр. 11, раздел 1.2, «пери-кондесированные производные»). Приставка «трет-» выделяется курсивом.

2. Перечень условных обозначений и сокращений выстроен не в алфавитном порядке, что затрудняет поиск.

3. Не во всех разделах в конце приведены обобщения и выводы.

Вопросы:

1. Почему при взаимодействии аминоазолов **1a-i** с 3,3-диэтоксипропионитрилом (схема 2.2) при использовании соединений **1a,b,f** образуется смесь изомеров, в то время как в остальных случаях реакция протекает региоселективно?

2. Каковы основания для исследования полученных соединений в отношении антибактериальной и противогрибковой активностей? Результаты компьютерного моделирования приведены только для активности в отношении вирусов гриппа и SARS-CoV-2, проводились ли расчеты для антибактериальной и противогрибковой активностей? Описаны ли в литературе азолоаннелированные птеридины, обладающие такой активностью?

3. Рассматривалось ли введение в структуру обсуждаемых соединений фармакофорных фрагментов, применительно к видам биологической активности, приведенным в работе?

Вышеприведенные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Заключение.

Диссертационная работа «Синтез и свойства азоло[а]аннелированных птеридинов» является цельным и законченным научно-квалификационным исследованием, удовлетворяющим критериям актуальности, научной новизны,

практической значимости. Работа выполнена на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне, полученные экспериментальные данные достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Содержание диссертационной работы соответствует специальности 1.4.3 Органическая химия.

По актуальности, объему выполненной работы, научной новизне и практической значимости диссертационная работа «Синтез и свойства азоло[а]аннелированных птерицинов» полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Газизов Денис Аликович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук

по специальности 1.4.3 Органическая химия

младший научный сотрудник Проблемной лаборатории физиологически активных веществ Химико-технологического института

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»



Сапожникова Ирина Михайловна

Почтовый адрес: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

e-mail: i.m.sapozhnikova@urfu.ru

Тел.: 8-(343)-375-45-01

« 11 » сентября 2023 г.

Подпись к.х.н. Сапожниковой И.М. удостоверяю

Ученый секретарь УрФУ

