

ОТЗЫВ
официального оппонента Обыденнова Константина Львовича на диссертацию
Агафоновой Натальи Анатольевны ««Синтез биоактивных
полифторалкилсодержащих пиразолов», представленную на соискание ученой
степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Работа Натальи Анатольевны посвящена изучению важного класса соединений – полифторалкилсодержащих пиразолов. Для синтеза данных соединений был выбран подход, основанный на модификации фторсодержащих пиразолов. **Актуальность** данной работы связана с тем, что, во-первых, образующиеся вещества имеют структуру близкую к таким лекарственным препаратам, как антипирин, пропифеназон, аминофеназон, метамизол, эдаравон, целекоксиб и мавакоксиб, а, во-вторых, содержат в своей структуре полифторалкильный заместитель, способный кардинально менять фармакокинетические и фармакодинамические свойства вещества по сравнению со свойствами его водородного аналога.

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 193 страницах и включает в себя введение, аналитический обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, перечень условных обозначений и сокращений, список литературы.

Во введении автором формулируются три основные задачи, необходимые для разработки методов синтеза и модификации полифторалкилсодержащих пиразолов для получения новых биоактивных веществ, которые впоследствии успешно выполняются диссертантом.

В литературном обзоре рассматриваются известные методы синтеза и модификации фторсодержащих пиразолов. Литературный обзор структурирован в соответствии с главой 2 «Результаты и обсуждение», что облегчает чтение диссертации. Кроме удобства для рецензента, этот подход к анализу научной литературы позволил диссидентанту выявить и сформулировать актуальную цель исследования, определить задачи диссертационной работы, а также грамотно обосновать используемые для этого методы.

Во второй главе приводится обсуждение полученных результатов и содержит 4 раздела. Три раздела содержат описание методов синтеза полифторалкилсодержащих пиразолов, и один раздел посвящен изучению биологической активности синтезированных соединений.

Раздел 2.1 посвящен синтезу 3-полифторалкилпиразол-5-олов, которые впоследствии использовались как исходные соединения, и исследованию их строения. В результате было синтезировано 20 пиразолов. Особое внимание в данном разделе уделено доказательству того, что данные вещества, как в растворе, так и в твердом виде существует в енольной форме. Разработанный подход для доказательства строения не вызывает сомнения поскольку содержит результаты таких методов исследования, как спектроскопии ядерного магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Раздел 2.2. посвящен синтезу аналогов антипирина и целебрекса. Для этого диссидентант изучил региоселективность метилирования 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов и 3-трифторметилпиразол-5-ола под действием таких метилирующих агентов, как йодистый метил, диметилсульфат, *N,N*-диметилформамид диметилацеталь и диметилкарбонат. Найдены условия для селективного *O*-метилирования и *N*-метилирования 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов: Проведение реакции в диметилсульфате и неполярном аprotонном растворителе или без него приводит к продуктам *N*-метилирования, проведение реакции в присутствии карбоната калия в ацетонитриле приводит к продуктам *O*-метилирования. Разработанные методы

селективного введения метильной группы работают также и для 3-трифторметилпиразол-5-ола, содержащий три возможных реакционных центра, но не работают для 1-метил-5-трифторметилпиразол-3-ола и 2-метил-5-трифторметилпиразол-3-ола. Установление границ применимости разработанного метода метилирования полифторалкилпиразолов является безусловным достоинством работы.

Раздел 2.3. посвящен синтезу полифторалкилсодержащих 4-гидроксиимино-, 4-нитрозо-, 4-нитро- и 4-аминопиразолов. Предложены альтернативные методы синтеза полифторалкилсодержащих 4-гидроксииминопиразол-3-онов, 4-гидроксиимино-5-гидроксипиразолинов и 4-нитрозопиразолов с заместителями различного рода у атомов азота и углерода в положении 5. Разработаны эффективные способы получения 4-амино-3-трифторметилпиразолов и 4-амино-3-полифторалкилпиразол-5-олов в результате восстановления 4-нитрозопиразолов и 4-гидроксииминопиразол-3-онов, соответственно. Синтез 4-амино-1-арил-2-метил-3-трифторметилпиразол-5-онов осуществлен восстановлением нитропроизводных, полученных нитрованием полифторалкилсодержащих антипиринов. Показаны возможности химической модификации 4-аминопиразолов в реакциях с альдегидами, фенилизотиоцианатом и диметилсульфатом. Также описаны подходы, позволяющие установить строение продуктов данных реакций.

В разделе 2.4. описывается спектр биологической активности синтезированных полифторалкилсодержащих пиразолов.

Таким образом, представленная соискателем работа, бесспорно является актуальной и как с точки зрения развития методов органического синтеза, так и с точки зрения прикладного использования с целью создания новых лекарственных препаратов.

Научная новизна. Синтезирован ряд новых 3-полифторалкилпиразол-5-олов и установлены структурные закономерности в их ряду в растворе и в твердом состоянии. Разработаны методы региоспецифичного синтеза MeO- и MeN-производных 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов, позволяющие синтезировать аналоги целекоксиба и антипирина. Установлено, что в присутствии карбоната калия под действием метилирующего реагента происходит *O*-алкилирование, тогда как при проведении реакции в отсутствие основания в избытке диметилсульфата реализуется *N*-метилирование. Разработаны методы синтеза 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов и 4-нитрозо-3-полифторалкилпиразолов, а также разработаны подходы к установлению их региоизомерного и тautомерного строения. Предложены способы восстановления гидроксиимино-, нитрозо- и нитропиразолов с использованием различных восстановительных систем до 4-амино-3-полифторалкилпиразолов и/или их гидрохлоридов. Синтезированные 4-амино-3-полифторалкилпиразоловы были подвергнуты модификации аминогруппы в т.ч. для получения аналогов аминофеназона. Все синтезированные полифторалкилсодержащие пиразолы были исследованы на анальгетическую, противовоспалительную активности в экспериментах *in vivo*, а также изучено их антирадикальное, антибактериальное, антимикотическое, туберкулостатическое и цитотоксическое действие в тестах *in vitro*.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для установления строения и чистоты синтезированных соединений автором был применен комплекс физико-химических методов исследования: спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁹F, масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА.

Замечания: В работе есть опечатки и неточности, например:

Диссертация, стр. 10, «выходы у заместителей»

Диссертация, стр. 56, Схема 2.1: «...Me (u)...»

Диссертация, стр. 63 «....его образование получено...»

Диссертация, стр. 83 «Измерение спектров...»

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

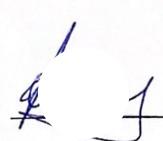
1. Известны ли случаи аналогичного направляющего действия катиона калия, как это предположено для метилирования 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов? Следует ли ожидать образования продукта O-метилирования в присутствие, например, Na_2CO_3 ?

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы. Диссертационная работа Агафоновой Натальи Анатольевны является законченным научно-квалификационным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных физико-химических методов анализа.

Автореферат и опубликованные работы (7 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК и Аттестационным советом УрФУ для размещения материалов диссертаций и входящих в библиографические базы данных Web of Science и Scopus) и 10 тезисов докладов научных конференций российского и международного уровней) полно и правильно отражают основные результаты, положения и выводы, приведенные в диссертации.

По поставленным задачам, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени обоснованности выводов и рекомендаций, объему выполненных исследований и полноте публикаций основных результатов диссертация Агафоновой Натальи Анатольевны отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ. Представляемая работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, а её автор - Агафонова Наталья Анатольевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

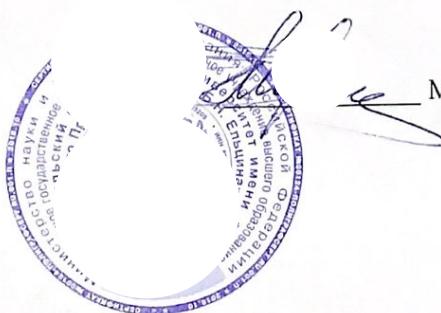
Официальный оппонент
кандидат химических наук,
доцент кафедры Технологии органического синтеза Химико-технологического института
ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина»

 Обыденнов Константин Львович

e-mail: k.l.obydennov@urfu.ru
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

«29» октября 2021 г.

Подпись к.х.н. К.Л. Обыденнова удостоверяю:
кандидат технических наук, Ученый секретарь учреждения, доцент
ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина»



Морозова Вера Анатольевна