

О Т З Ы В

на автореферат диссертационной работы Агафоновой Натальи Анатольевны
«Синтез биоактивных полифторалкилсодержащих пиразолов», представленной
на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 –
Органическая химия

Пиразол относятся к одному из важнейших привилегированных скаффолдов для медицинской химии. Для пиразольных производных и их лекарственных форм известны многообразные виды биологической активности, среди них: анальгетическая, ноотропная, антикоагулянтная, противовирусная, противоопухолевая. Следовательно, развитие новых эффективных и экономичных путей синтеза полизамещенных пиразолов, в том числе, содержащих фторалкильные фрагменты, является актуальной проблемой современной органической и медицинской химии.

Цель работы: разработка методов синтеза и модификации полифторалкилсодержащих пиразолов для получения новых производных с различными типами биологического действия. Для достижения поставленной цели автор решал следующие взаимосвязанные задачи:

- разработка методов региоселективного *N*- и *O*-алкилирования 3-полифторалкилпиразол-5-олов для синтеза аналогов антипирина и целекоксиба как потенциальных анальгезирующих агентов;
- разработка на основе полифторалкилсодержащих 4-гидроксимино-, 4-нитрозо- и 4-нитропиразолов подходов к получению 4-аминопиразолов, обладающих различной биоактивностью;
- изучение биологического действия синтезированных соединений; оценка их анальгетической, противовоспалительной, туберкулостатической, антибактериальной, antimикотической, противоопухолевой, антирадикальной активности, а также острой токсичности; поиск закономерностей «структура – активность».

В плане научной новизны и практической значимости представленной работы не можем не отметить следующее: автором диссертации разработаны методы региоспецифичного синтеза MeO- и MeN-производных 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов, что позволило синтезировать аналоги целекоксиба и антипирина; для синтезированных производных получены и проанализированы данные по оценке острой токсичности, анальгетической и противовоспалительной активности в экспериментах *in vivo*, антирадикального, антибактериального, antimикотического, туберкулостатического и цитотоксического действия в тестах *in vitro*; в ряду синтезированных пиразолов найдены соединения с высоким анальгетическим, противовоспалительным, антирадикальным, противоопухолевым, противотуберкулезным, антибактериальным и antimикотическим действием.

Достоверность результатов, представленных в данной работе, не подвергается сомнению, так как подтверждается использованием ряда современных физико-химических методов, таких как: спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F ; ИК-спектроскопия; элементный анализ; ГХ-МС; рентгеноструктурный анализ.

По автореферату можно задать вопрос про разные значения цитотоксической активности соединения 2.22b, указанные, соответственно, внизу стр. 19 и в Табл. 2.

Основные результаты по материалам диссертации опубликованы в 7 статьях в российских и зарубежных рецензируемых научных журналах, тезисах 10 докладов на конференциях различного уровня. В результате изучения текста автореферата и публикаций Агафоновой Н.А. можно заявить, что **цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены.** Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными и базируются на тщательных экспериментальных данных, обобщениях собственного материала и данных, имеющихся в литературе. Представленная работа относится к области исследования специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно: п. 1 Выделение и очистка новых соединений; п. 7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство»; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

В целом диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработано решение важных задач синтетических и прикладных аспектов химии гетероциклических соединений. Полученные Агафоновой Н.А. результаты вносят существенный вклад в развитие органической химии пиразолов и родственных соединений.

Таким образом, диссертационная работа Агафоновой Натальи Анатольевны «Синтез биоактивных полифторалкилсодержащих пиразолов» содержит обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает достаточной новизной, а полученные результаты вносят вклад в развитие химической науки.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Постановления о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Агафонова Наталья Анатольевна - заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

Вацадзе Сергей Зурабович, профессор РАН
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия
заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН
Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47
Телефон: +7 (499) 137-2944
Электронный адрес: vatsadze@ioc.ac.ru

Дата «29» октября 2021 г.

Подпись профессора Вацадзе С.З. удостоверяю:
Зам. директора Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского»
Российской академии наук,
д.х.н., профессор РАН



Ч *Д* *Дильман А.Д.*