

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Дрокина Романа Александровича

«4-ГИДРОКСИ-1,4-ДИГИДРОАЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИНЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по

научной специальности

1.4.3 Органическая химия

Актуальность выбранной темы. Концепция привилегированных структур рассматривается в качестве одной из эффективных стратегий современной медицинской химии в разработке лекарственных препаратов. Данный подход позволяет на самом раннем этапе работы предложить молекулярный каркас на основе которого могут быть получены эффективные лиганды для фармакологически важных биологических мишней. По многочисленности примеров биологически активных природных и синтетических соединений к числу привилегированных структур можно отнести азоло[5,1-с][1,2,4]триазины. Среди них найдены вещества, обладающие антибактериальной, антиоксидантной, противогрибковой, противоопухолевой, противовирусной, противодиабетической и инсектицидной активностями. Возможность получения структурно-связанных рядов производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов предопределется имеющимися методами их синтеза и реакционной способностью. В настоящее время указанные соединения характеризуются синтетической труднодоступностью и как следствие ограниченностью знаний о их химических превращениях. Поэтому цель настоящей диссертационной работы, сформулированная как «разработка доступных методов синтеза новых азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, изучение возможностей их структурной функционализации, а также исследование биологической активности полученных соединений» безусловно является актуальной, а полученные результаты вносят значительный вклад в решение проблемы их доступности для практического использования.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Дрокина Романа Александровича, написанная по традиционному плану, начинается с введения (5 стр.) и литературного обзора (56 стр.). Следующая глава (32 стр.) состоит из 5 подглав и содержит обсуждение, полученных автором результатов по разработке методов синтеза 4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, исследования реакций 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с ароматическими и гетероароматическими соединениями в синтезе их 4-замещенных производных и изучения некоторых полученных в работе веществ на противовирусную, антигликирующую,

антигликооксидационную и антиоксидантную активности. Завершают диссертацию, весьма подробная и заполненная методиками и спектральными характеристиками полученных соединений, экспериментальная глава (29 стр.), выводы (из 7 пунктов) и список литературы (177 наименований).

Во введении отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, подчеркнуты научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту.

Литературный обзор напрямую связан с выполненной соискателем исследовательской работы и должно образом позволяет понять и оценить обоснованность использованного подхода в синтезе азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. Автор убедительно показал, что в качестве эффективного и универсального метода синтеза азоло[X,Y-*c*][1,2,4]триазинов выступает последовательность реакций, включающая азосочетание гетероароматических диазоазолов с различными СН-активными соединениями и циклизацию образующихся гидразонов.

Во второй главе диссертации, при обсуждении полученных результатов, автор очень подробно и со знанием дела изложил материал собственных исследований. На первом этапе 3-компонентной реакцией нитрометана, морфолина и триэтилортогоэфиров получены соли нитрокарбонильных соединений. Далее, взаимодействием последних с ароматическими альдегидами и мочевиной синтезированы пиrimидины, а с фенилдиазонием получены 1-(2-фенилгидразоно)-1-нитрокарбонилы. Найдены условия проведения взаимодействия 1-нитро-2-морфолиноэтилена с солями 3-диазо-1,2,4-триазолов и 5-диазо-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразола, позволяющие получить соответствующие 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины с хорошими выходами. Показана эффективность данного метода в синтезе 3-циано- и 3-этоксикарбонил-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов; исходным соединением служил 1-морфолино-2-цианоэтилен и 1-морфолино-2-этоксикарбонилэтilen соответственно. 4-Алкил-3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины получены азосочетанием натриевой соли 1-нитро-2-пропанона или 1-нитро-2-бутилена с солями 3-диазо-1,2,4-триазолов и 5-диазо-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразола. Выполнен ряд превращений 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, позволивший предложить методы получения 3-нитро-4-арил(гетарил)-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, 3-амино-1,4-дигидро-4-арил(гетарил)-азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов и 3-амино-азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. Убедительно показано, что взаимодействие 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с ароматическими и гетероароматическими соединениями протекает по механизму отщепления-присоединения S_N(E-A). Для представительного числа синтезированных 4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов получены данные по противовирусной активности в

отношении вируса гриппа штамма A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и вируса Коксаки В3 в культуре клеток. Наиболее высокую активность проявили 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидро-7-пропаргилтио- и 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидро-7-этилтио-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины (энтеровирус Коксаки группы В3, IC₅₀ 0.5 и 1.2 мкг/мл., индекс селективности 307 и 115 соответственно). Некоторые 3-нитро-, 3-циано- и 3-этоксикарбонил-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины исследованы *in vitro* на антигликирующую и антигликоксидационную активности. Для 3-циано-4-гидрокси-1,4-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина, в трех моделях образования конечных продуктов гликирования, показана высокая активность, превосходящая действие референтных препаратов (аминогуанидин и эпросартан). Выявлена высокая антиоксидантная активность 3-нитро-4-арил-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с фрагментом резорцина или флороглюцина.

Глава экспериментальная часть, содержащая подробное описание экспериментальных процедур, не оставляет сомнения в достоверности полученных результатов, представленных в предыдущих главах.

Завершают работу выводы, полностью отражающие результаты работы и список цитируемой литературы.

Автореферат полностью соответствует содержанию работы, не искажает сути проведенных исследований и позволяет сделать те же выводы, что зафиксированы в диссертационной работе.

Считаю, что в ходе выполнения исследования соискатель получил экспериментальный материал, который *по своей новизне, объёму и качеству является достаточным для кандидатской диссертационной работы*.

Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 7 статьях в рекомендованных ВАК журналах и оформлены в виде 8 тезисов отечественных и международных конференций.

Практическая значимость выполненной работы несомненна и заключается в разработке эффективных и удобных методов синтеза 3-нитро-, 3-циано- и 3-этоксикарбонил-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ. Полученный комплекс новых экспериментальных данных по превращениям 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов дополняет теоретические представления о их реакционной способности, в частности, в взаимодействиях с π-избыточными ароматическими и гетероарomaticкими соединениями. Перспективы практического применения, полученных соединений, подтверждены регистрацией двух патентов на 3-нитро-4-

гидрокси-7-пропаргилтио-, 3-нитро-4-гидрокси-7-этилтио-[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины и 3-циано-4-гидрокси-1,4-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин как соединений, обладающих противовирусной и антигликирующей, антигликоксидационной активностями соответственно.

Достоверность полученных экспериментальных данных основывается на методе ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{13}C , ^1H и ^{19}F , ИК-спектроскопии, элементного микроанализа на углерод, водород, азот и серу и рентгеноструктурного анализа. Научные положения работы обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых журналах и при их представлении в докладах на международных и национальных конференциях.

Представленная диссертационная работа характеризуется внушительным объемом экспериментальной работы, системным подходом в проведении исследования, ясностью изложения, квалифицированной трактовкой полученных результатов, свидетельствующие о высокой научной эрудиции Романа Александровича.

Работа написана хорошим научным языком с минимальными методическими и стилистическими недостатками. Вместе с тем, как у человека, впервые ознакомившегося с настоящей работой, по некоторым моментам возникли вопросы или недопонимание:

1. Литературный обзор. Согласно, выбранной системе обобщения литературных данных под схемами, в ряде примеров, приведены таблицы, которым не присвоены собственные номера и название. Особенно это вызывает вопрос при переносе таблицы с одной страницы на другую с обозначением, что это продолжение схемы. Часто приводится фраза, что те или иные соединения были изучены на ту или иную биологическую и фармакологическую активность, без конкретных результатов. Это не позволяет на основе представленной информации достоверно понять проявили ли они активность, и если да, то какую относительно известных препаратов сравнения.

2. Обсуждение результатов. Глава, посвященная проведению виртуального скрининга *in silico* 1,4-дигидразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов в белки энтеровирусов, ретровирусов, вирусов гриппа, вируса SARS-COV-2 в рамках стратегии компьютерное моделирование затем синтез выглядит несколько неправдоподобной. Вопросы возникают как при знакомстве с ней, так и при последующем чтении обсуждения результатов. Так, например представленные в рисунке 2.4 структуры дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, для которых было проведено молекулярное моделирование, являются смесью двух энантиомеров. Не ясно, для которого из них была проведена оценка значения свободной энергии связывания, приведенная в таблице 2.1. Представленные карты взаимодействий лигандов с выбранными биологическими мишениями позволяют сделать по этому вопросу предположение, но без

четкого ответа; для всех соединений была выбрана одна и та же абсолютная конфигурация заместителей или она менялась в зависимости от структурного типа соединения. Насколько различается значение свободной энергии связывания между энантиомерами? Также отмечу, что полученные расчетные результаты, в данной главе, не коррелируют с выполненной синтетической частью работы, получены соединения как с наиболее низким значением свободной энергии связывания, так и вещества в значительной степени уступающие им в этом.

3. Обсуждение результатов биологических испытаний. В главе исследования антигликирующей и антигликоксидационной активности в таблицах 2.4 и 2.5 приводятся данные, полученные для ряда синтезированных соединений. Далее проводят более углубленное изучение соединения 2.20а. Вызывает вопрос, почему выбрали данное соединение, которое в первом тесте на антигликирующую активность показало не самое высокое ингибирующие действие, а во втором и вовсе отсутствовало. Аргументация, что на этапе моделирования, это вещество вошла в тройку лидеров, если это про *in silico* исследование потенциальной противовирусной активности, выглядит не убедительно в контексте изучения в настоящей главе его антигликирующей и антигликоксидационной активности. В главе посвященной изучению антиоксидантной активности отсутствуют сведения об использованном методе определения искомого действия.

4. Экспериментальная часть. В обсуждение результатов заявлено о синтезе соединений **2.24**, **2.26a-f**, **2.27a-f**, **2.31a-f** и **2.33a-f**, в экспериментальной части отсутствуют спектральные данные для соединений **2.24**, **2.26c,d**, **2.27c,d**, **2.31a,d** и **2.33a,d,e**. В синтезе соединений **2.26f**, **2.27f**, **2.34c**, **2.35c**, **2.36c**, **2.37a**, **2.37c**, согласно экспериментальной части, использовали $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$. В обсуждение результатов об этом умолчено.

5. Текст диссертации содержит опечатки и неточности: спектроскопии ЯМР ^{11}B (стр. 6), изобретения (стр. 6), пиперидин-1-карбольдегида (стр. 20), пиразоло[5,1-*I*][1,2,4]триазинов (стр. 30), 4-амино-6-фенил-4-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5-она **1.116** (стр. 40), β -фенилазо- β -нитроацетальдегида **2.11a** (стр. 74); нумерация **1.57(1.55)** и **1.58(1.56)** (схема (таблица) 1.29), метил-3-бензил-6-(этокси(метоксиметил)фосфорил)-3-метил-4-оксогептanoатом **1.77(1.79)** (стр. 34), **38a,(1.38a)** (стр. 36), **108-110** (схема 1.53), **14a-k**, **15a-k**, **4a**, **5a** (стр. 75), **20**, **24**, **25** (стр. 82), морфолин-пропилена-1 (*Ia*) (стр. 97), морфолин-бутилена-1 (*IIa*) (стр. 98); ошибка в структуре соединений **1.105** (схема 1.52) и **1.129** (схема 1.60 и 1.80).

Заключение. Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Дрокина Р.А. Рассмотренная работа, соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия, представляет самостоятельное исследование, имеет логически завершенный вид, весь материал тематически однороден. Исследование выполнено на современном экспериментальном и теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не вызывают сомнений, работа хорошо иллюстрирована и изложена ясным языком.

Считаю, что диссертационная работа Дрокина Р.А. является наукоемким и полноценным научным исследованием, результаты которой обладают научной новизной и представляют существенный интерес для специалистов, занимающихся разработкой подходов и методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений и по полноте решенных задач **соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемых к кандидатским диссертациям**, а ее автор - Дрокин Роман Александрович заслуживает присвоение ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

д.х.н.. (специальность 1.4.3 Органическая химия)
ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии
Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
раб тел.: (383)3308533; khariton@nioch.nsc.ru

1.11.2022

Харитонов Юрий Викторович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии
наук (НИОХ СО РАН)
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9
Телефон: (383)330-88-50, Факс: (383)330-97-52
e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Подпись в.н.с., д.х.н. Харитонова Юрия Викторовича удостоверяю:
ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского
института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН
кандидат химических наук



01.11.2022

Бредихин Роман Андреевич