

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Скрыльниковой Марии Алексеевны

«Новые методы синтеза и свойства производных триазолов, тетразола и хинолина»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия

В настоящее время более 90% активных фармацевтических ингредиентов лекарственных препаратов представляют собой гетероциклические соединения, в основном азот- и кислородсодержащие производные. Введения атома серы в молекулу гетероцикла может положительно сказываться на его биологической активности. Поэтому в последние годы прослеживается тенденция к разработке фармакологических препаратов на основе гибридных соединений, имеющих в своем составе несколько серо- и азотсодержащих гетероциклических фрагментов. Поиск новых активных компонентов лекарственных средств среди бициклических производных серо- и азот-содержащих гетероциклов может открыть новые перспективы в лечении вирусных заболеваний, что и обуславливает **актуальность диссертационной работы** Скрыльниковой Марии Алексеевны, которая посвящена разработке новых подходов к синтезу аннелированных серосодержащих азотистых гетероциклов: производных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина, тетразола[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина, тиопирано[2,3-*b*]хинолина и тетразола[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина и оценке противовирусной активности полученных соединений.

Целью диссертационной работы Скрыльниковой Марии Алексеевны являлась разработка новых подходов к синтезу аннелированных серосодержащих азотистых гетероциклов, обладающих потенциальной противовирусной активностью, на основе взаимодействия производных триазол-, тетразол- и хинолинтиолов с ключевым аннелирующим реагентом – 3-фенилпроп-2-иналем.

Научная новизна и теоретическая значимость работы заключаются в том, что впервые проведено систематическое изучение закономерностей взаимодействия 3-фенилпроп-2-иналя с различными гетероциклическими аминотиолами, в том числе с получением ранее неизвестных гетероциклических систем. Изучена тандемная реакция, включающая присоединение по Михаэлю 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и соответствующих азометинов по тройной связи 3-фенилпроп-2-иналя с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией по (аза-)Морита-Бейлису-Хиллману. Впервые обнаружено, что триэтиламин выполняет роль эффективного катализатора обеих стадий. В исследовании *in vitro* против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) выявлено 13

соединений-лидеров, активность которых существенно превышает значение для эталона (римантадина). По результатам расчетов предпочтительной мишенью для взаимодействия исследуемых лигандов является канал М2 и белок РВ2. Выявлено влияние длины цепи алифатического заместителя, его положения в гетероциклическом фрагменте для 4-тетразолиламино-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолинов и гибридизации атома азота в молекулах [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина и [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина на противовирусную активность.

Практическая значимость работы заключается в разработке из одних и тех же предшественников методов рационального направленного синтеза полиядерных систем, включающих фрагменты азот- и серосодержащих гетероциклов, принадлежащих к различным рядам, и выявлении среди них ряда соединений-лидеров, проявляющих более высокую противовирусную активность по сравнению с римантадином.

Работа представлена на 184 страницах, состоит из введения и трёх глав: литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), а также заключения, списка сокращений и условных обозначений и более чем 55-тистраничного приложения, содержащего спектры ЯМР всех полученных соединений и данные рентгено-структурного анализа. Диссертация содержит 75 схем, 19 таблиц, 29 рисунков. Список цитируемой литературы включает 136 источников.

Представленная диссертация производит хорошее впечатление, написана логически грамотно и понятным научным языком. Опечаток в тексте работы почти не встречается. Работа в изобилии проиллюстрирована схемами и рисунками.

Литературный обзор диссертации состоит из общей устанавливающей части и детального разбора известных методов синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов и тиопирано[2,3-*b*]хинолинов, то есть гетероциклов, о которых пойдет речь далее в обсуждении результатов. В целом литературный обзор написан профессионально и полно, хотя местами более напоминает перечисление фактов, и подготавливает к восприятию основной части диссертации.

Диссертантом была выполнена большая и комплексная работа. Первая часть обсуждения результатов посвящена синтезу целевых гетероциклических соединений, в основном с помощью реакций конденсации и нуклеофильного присоединения. Вторая часть обсуждения – компьютерному прогнозу биологической активности синтезированных соединений на ресурсах PASS и 3D-QSAR. Третья часть – исследованию *in vitro* синтезированных соединений против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Последняя часть – молекулярному докингу в программе Schrödinger Suite 2022-4.

В экспериментальной части приводятся методики получения целевых соединений, а также температуры плавления веществ, данные ИК- и ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Отмечу, что во всех случаях диссертанту удалось подобрать условия для выделения продуктов кристаллизацией из реакционных смесей, что делает разработанные методы синтеза очень удобными с практической точки зрения. Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, так как для установления строения продуктов в работе были использованы современные физико-химические методы идентификации, в том числе важно, что для всех основных типов полученных продуктов выполнен рентгеноструктурный анализ (в сумме девять).

Результаты работы были опубликовано в 5 научных статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science, а именно 2 статьи в журнале «Molecules», 2 статьи в «Журнале общей химии» и 1 статья в журнале «Chemistry of Heterocyclic Compounds». Также результаты представлены в 5 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Подчеркну, что исследования проведены диссертантом на высоком научном уровне и соответствуют передовым современным исследованиям в области органической химии. Выводы, сделанные диссертантом в заключении, обоснованы и соответствуют экспериментальным данным диссертации.

К сожалению, приходится отметить, что имеется ряд **замечаний** к работе:

1) Так как отсутствует абзац, посвященный личному вкладу автора, то остается не вполне ясным, кем выполнялись компьютерный прогноз, молекулярный докинг и исследования противовирусной активности синтезированных соединений.

2) Диссертант по всему тексту работы излишне злоупотребляет полными номенклатурными названиями соединений. Например, подпись к рисунку 16: «Пространственное строение (а) 3-этил-8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина 7с и (b) 8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина 10а в соответствие с данными РСА» можно было бы дать в более емком виде. Полные названия имеет смысл приводить в экспериментальной части или при первом появлении соединения в обсуждении, а далее ограничиться сокращенным вариантом, особенно при наличии нумерации соединений на схемах. Это сильно бы облегчило восприятие информации.

3) Ни в обсуждении результатов, ни в экспериментальной части не указано, как синтезировались исходные соединения **5**, **6**, **11**, **21**.

4) Оптимизация пространственного строения *Z*-изомера [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **4a** в программе ChemOffice16 очень приблизительная, более весомым

аргументом была бы оптимизация с помощью более серьезных квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности.

5) Из текста работы не очень ясно, проводилась ли оптимизация условий синтеза целевых гетероциклов с целью увеличения их выходов.

6) Стр. 75. Сказано, что «Несколько большую активность проявило соединение **33a**», но судя по всему – это ошибка, так как активность **33a** меньше активности **34c**.

7) Стр. 106. В описание рентгено-структурного анализа встречаются калки с английского («родительский атом», «рефлексы»).

8) Вместо «96-лунных планшетах» должно быть «96-луночных планшетах».

Также после ознакомления с диссертацией возник ряд **вопросов**:

1) Для получения целевых гетероциклов использовался только незамещенный по фенильному кольцу пропиналь. Были ли попытки аналогичных синтезов с замещенными по фенилу субстратами?

2) В главе 2.1.4 механизм образования целевых соединений на схеме 73 рассматривается как тандемная реакция Михаэля и Морита-Бейлиса-Хиллмана. Присоединение довольно объемного триэтиламина к не менее стерически загруженному интермедиату **A** выглядит сомнительно. Есть ли какие-либо доказательства протекания реакции **21a** с **5** именно по такому механизму?

3) Стр. 98 и 99. Для синтеза соединений **27** и **28** использовали в качестве катализатора триметилхлорсилан, а для синтеза соединений **29a** и **30a** – пиперидин. Каков механизм этих каталитических реакций?

Перечисленные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не умаляют достоинств и положительного впечатления от диссертации.

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что по актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверности и новизне, рассматриваемая диссертационная работа «Новые методы синтеза и свойства производных триазолов, тетразола и хинолина» соответствует критериям, установленным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842 (с изменениями). В частности, выполнен п. 9 «Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук должна быть научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний, либо изложены новые научно обоснованные технические, технологические или иные решения и разработки, имеющие существенное значение для развития страны». Автор представленной диссертации,

Скрыльникова Мария Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доцент кафедры органической химии

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский

государственный университет»,

доктор химических наук

(1.4.3. Органическая химия)

Николай Витальевич Ростовский

Почтовый адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д.7/9

Телефон: +7-911-843-53-45

Адрес электронной почты: n.rostovskiy@spbu.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»)

Я, Ростовский Николай Витальевич, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.383.01 и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Подпись Ростовского Николая Витальевича удостоверяю.

И.о. начальника
отдела кадров № 3
И.И. Константинова



Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей

Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/expert.html>