

ОТЗЫВ

на автореферат Скрыльниковой Марии Алексеевны «Новые методы синтеза и свойства производных триазолов, тетразола и хинолина», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. – органическая химия

Диссертационная работа Скрыльниковой М.А. выполнена на актуальную тему в современной органической и медицинской химии – изучение методов синтеза, физико-химических свойств и биологической активности (в том числе с использованием *in silico* методов) полиазотистых гетероциклических соединений. Многочисленные научные работы показывают, что полиазотистые гетероциклы и конденсированные системы на их основе являются привилегированным классом соединений в медицинской химии и проявляют широкий спектр полезной биологической активности. Вследствие этого логичным и актуальным является изучение методов синтеза и функционализации таких систем.

Скрыльниковой М.А. были систематически изучены варианты взаимодействия различных азотсодержащих гетероциклов, несущих сульфгидрильную группу, с 3-фенилпроп-2-иналем для создания универсального метода получения конденсированных систем различного строения, в том числе, неописанных ранее тетразоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазепинов.

Очевидное достоинство работы заключается в широком использовании рентгеноструктурного анализа для доказательства строения ключевых интермедиатов и целевых продуктов. Кроме того, подавляющее большинство превращений, выбранных диссертантом, являются реакциями присоединения, а в тех случаях, когда речь идет о реакциях замещения, в качестве второго продукта выделяется вода, что говорит о соответствии работы некоторым принципам зеленой химии и атомной экономии.

Значимость и достоверность полученных в работе результатов не вызывает сомнений. В процессе работы автором были использованы современные *in silico* методы моделирования структуры новых гетероциклов для оценки биологической активности предлагаемых соединений, а также актуальные физико-химические методы анализа для доказательства строения получаемых гетероциклов. Результаты работы достаточно полно представлены в печати, апробированы на конференциях различного уровня.

Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые замечания редакторского плана, касающиеся неудачных выражений или употребления терминов в неправильном контексте:

- Автор зачастую использует термин «гибридные» по отношению к синтезируемым структурам, в том числе, в контексте их биологической активности. Однако данный эпитет в научной литературе применяется к соединениям, которые обладают двойным механизмом биологического действия, то есть, взаимодействуют с двумя мишенями, приводя к синергетическому эффекту (например, DOI: 10.1021/ar7000843). В автореферате не имеется упоминаний о том, что полученные гетероциклы могут обладать двойным механизмом противовирусного действия, соответственно, следует избегать использования прилагательного «гибридный»;

- Страница 3, «Например, в состав молекул таких высокоэффективных низкомолекулярных лекарственных средств как Quviviq, Vivjoa, Pyrukynd, Rezlidhia, Sotyktu, входят 1,2,3-, 1,2,4-триазольное, тетразольное или хинолиновое кольцо». Вероятно, более удачным будет выражение «в структуре молекулы присутствует 1,2,3-триазольное...» вместо «в состав молекул...»;
- На рисунке 1 отсутствует заместитель R' в исходном хинолине;
- Страница 9, неудачное выражение «...смесь двух индивидуальных веществ»;
- Страница 18, термин «фармакофорный» зачастую применяется слишком широко, хотя строгая трактовка этого понятия включает обязательное упоминание конкретной биологической мишени, а также обозначение других стерео-электронных факторов, входящих в фармакофор. Это означает, что какой-либо фрагмент будет частью фармакофора по отношению к определенной биологической мишени, а для другой мишени уже не будет являться таковым. Автором же при упоминании 1,2,4-триазольного и тетразольного фрагментов, как фармакофорных, не уточняется конкретная молекулярная мишень, поэтому лучше отказаться от такой формулировки;
- Страница 21, «Аномально высокая активность (SI>300) была обнаружена для ... 2a». Не совсем понятно почему автор решил употребить термин «аномально», учитывая, что концентрация полумаксимального ингибирования для данного соединения 2a составила 4.3 ± 1.0 мкМ, а у использованного в качестве препарата сравнения Осельтамивира карбоксилата данный показатель был 0.17 ± 0.02 мкМ;

Так же в процессе ознакомления с авторефератом возникли некоторые вопросы:

- Почему в качестве препаратов сравнения при исследовании противовирусной активности синтезированных соединений были использованы Римантадин и Осельтамивир карбоксилат, а не упомянутые в актуальности работы «Триазавирин», «Балоксавир марбоксил», «Умифеновир» и «Ламивудин»?
- Проводились ли эксперименты по определению противовирусного действия диссертантом самостоятельно или эти данные получены в рамках коллаборации с коллегами-фармакологами? Если последнее верно, то необходимо обозначить этот момент в докладе и выразить соответствующую благодарность.
- Есть ли какие-то экспериментальные подтверждения предполагаемого механизма образования [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазепинов 7, представленного на рисунке 5?

На основании представленного на отзыв автореферата можно констатировать, что диссертация на тему: «Новые методы синтеза и свойства производных триазолов, тетразола и хинолина» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и практической значимости результатов, а также личному вкладу автора соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в последней ред.), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Скрыльникова Мария Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заведующий кафедрой
органической и биомолекулярной
химии

Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения

Высшего образования «Уральский
Федеральный Университет
имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина»,

доктор химических наук по
специальности 1.4.3 – Органическая
химия, профессор, член-
корреспондент РАН.

Доцент Федерального
государственного автономного
образовательного учреждения

Высшего образования «Уральский
Федеральный Университет
имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина»,

кандидат химических наук по
специальности 1.4.3 – Органическая
химия

 Русинов Владимир Леонидович

 Саватеев Константин Валерьевич

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

Телефон: +7(343)375-45-01

Адрес электронной почты: v.l.rusinov@urfu.ru, i-krafttt@yandex.ru

Наименование организации: ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Я, Русинов Владимир Леонидович, составитель настоящего отзыва согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.383.01 и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Я, Саватеев Константин Валерьевич, составитель настоящего отзыва согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.383.01 и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ УРФУ
МОРОЗОВА В.А.

