

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Поповой Елены Александровны на тему: «Синтез, свойства и некоторые виды биологической активности тетразолов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03. – Органическая химия

Диссертационная работа Поповой Елены Александровны представляет собой экспериментальное исследование, лежащее в рамках важнейшего направления современной органической, элементоорганической и координационной химии – разработки новых лекарственных препаратов и веществ с повышенной и избирательной биологической активностью. Интерес Елены Александровны сосредоточен на соединениях, имеющих в своем составе тетразольный фрагмент. Производные тетразола – это фармакофоры, получившие широкую известность лишь в последние десятилетия. Они в массе своей не являются природными соединениями, в силу чего долгое время не привлекали внимания исследователей, работающих в области медицинской химии. И лишь в последней трети прошлого века это упущение было исправлено. Бурный рост химии гетероциклов привел к появлению приемлемых методов синтеза аналогов природных соединений, содержащих тетразольный фрагмент. И сразу было обнаружено, что тетразольные производные обладают различными видами биологической активности, так как тетразольный цикл является биоизостерическим аналогом карбоксильной и амидной функциональных групп. Это не замедлило сказаться на появлении в последние годы целого ряда лекарственных препаратов на основе таких производных, причем интерес к ним продолжает возрастать. Это обуславливает актуальность данной работы.

Проблему разработки фармацевтически активных соединений с тетразольным фрагментом можно разделить на три составляющие: синтез тетразольного кольца, введение его в состав природного соединения или его аналога и исследование биохимических и фармацевтических характеристик полученного потенциального лекарственного препарата. Все эти составляющие должны быть рассмотрены в комплексе, так как без каждой из них работа теряет часть своей значимости. К чести Елены Александровны надо отметить, что в данной диссертационной работе уделено внимание всем этим вопросам, что придает работе целостность. Поэтому научная новизна диссертации заключается сразу в целом ряде важных результатов, полученных автором в рамках исследования этих трех важных проблем. Вот перечень таких результатов:

09/2 - 119 от 26.04.2019

- Разработка нового металлопромотируемого метода получения 5-замещенных тетразолов путем нитрилов;
- Исследование кинетики и механизма образования тетразольного цикла в условиях микрореактора;
- Изучение применимости различных методов введения тетразольного фрагмента в состав природных соединений;
- Получение новых тетразолильные аналоги аминокислот, пептидов и нуклеозидов;
- Определение противовирусной активности новых тетразолильных аналогов аминокислот в отношении штамма вируса гриппа А H1N1;
- Получение новых комплексов Pd(II) и Pt(II) с тетразолилуксусными кислотами и их производными в качестве лигандов;
- Определение особенностей взаимодействия синтезированных тетразолсодержащих комплексов Pd(II) и Pt(II) с ДНК и сывороточным альбумином;
- Оценка антипролиферативной активности и антибактериальной активности тетразолсодержащих комплексов Pd(II) и Pt(II).

Эти результаты имеют практическую значимость, так как автором предложены два эффективных и безопасных метода синтеза тетразолов (на основе металлопромотируемой реакции и с использованием микрореакторов), позволяющие избежать наиболее серьезного затруднения при получении тетразольных производных – возможности термического распада. Также в результате работы получен ряд новых соединений – аналогов биомолекул и известных лекарственных препаратов, которые обладают заметным потенциалом в качестве физиологически активных веществ.

Елена Александровна продемонстрировала уверенное владение методами эксперимента и установления структуры органических и координационных соединений, а также умение планировать и координировать работу нескольких групп исследователей в различных лабораториях. Ею проделан большой объем экспериментальной работы. Использование современных физико-химических методов анализа (прежде всего, спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{195}Pt , а также ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и РСА) обеспечивает достоверность полученных результатов. Анализируя и сопоставляя данные представленного в диссертационной работе комплекса исследований, можно сделать заключение об их взаимной согласованности.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. При разработке металлопромотируемого подхода к синтезу тетразолов из нитрилов и азид-аниона в качестве промотора в работе использовались платиновые металлоцентры – Pt(II) и Pt(IV). В то же время известно, что координация к Pd(II) также активирует нитрилы и промотирует реакции

нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения. Причем активирующее действие этого металлоцентра сопоставимо с действием Pt(II). Но при этом комплексы палладия значительно лабильнее комплексов платины, и использование палладиевой активации могло бы позволить провести реакцию в каталитическом варианте. Делались ли попытки изучить возможность палладийпромотируемого синтеза тетразолов?

2. В литературном обзоре делается явно выраженный акцент на биологическую активность тетразолов. Из 75 страниц литобзора более 60 посвящено именно этому вопросу, тогда как на долю физико-химических свойств тетразолов и методов их получения оставлено лишь 13. Мне представляется, что стоило больше внимания уделить химии тетразолов.
3. При сравнении скорости алкилирования 5-фенилтетразола в емкостном реакторе в присутствии катализатора межфазного переноса ТБАБ, с данными, полученными в микрореакторе становится ясно, что в емкостном реакторе (несмотря на эффективное перемешивание и добавление ТБАБ) реакция находится в диффузионной области, то есть скорость определяется межфазным переносом реагентов. При этом преимущество микрореактора, заключающееся в лучшем перемешивании из-за образования турбулентных вихрей, очевидно. Но остается неясным, переходит ли процесс в микрореакторе в кинетическую область? Ведь если это не так, то добавление МФК сделает процесс еще более эффективным. Кроме того, в этом случае скорость процесса в микрореакторе будет зависеть от гидродинамических параметров, а значит, необходим их подбор. Был ли изучен этот вопрос?
4. На стр. 119 диссертации автор пишет: «Как видно из данных РСА и удельного вращения, в ходе азидирования рацемизация не наблюдается». Данные монокристалльного РСА не могут свидетельствовать об отсутствии в системе другого энантиомера, а значит, и об отсутствии рацемизации. Величина угла удельного вращения для не описанного ранее в литературе соединения также не может быть свидетельством его оптической чистоты. Были ли получены другие доказательства того, что при азидировании ω-аминогрупп не происходит частичной рацемизации аминокислот?
5. При обсуждении механизма взаимодействия тетразола с $K_2[PtCl_4]$, приводящего к комплексам *транс*- $PtCl_2L_2$ автор пишет (стр.145–146), что реакция является не двух, а многостадийной. На первой стадии постулируется обмен хлоридного лиганда на молекулу воды с образованием $[PtCl_3(D_2O)]^-$, а затем молекула тетразола замещает молекулу воды с образованием комплекса $[PtCl_3L]^-$. Это предположение весьма вероятно и хорошо согласуется с описанными в литературе механизмами аналогичных обменных процессов. Но далее автор предполагает, что следующая стадия

лигандного обмена идет по-другому, не через промежуточное образование аква-комплекса: «Таким образом, комплекс $[\text{PtCl}_3\text{L}]^-$ конкурентно реагирует со 2-й молекулой лиганда с образованием *цис*- $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$ и *транс*- $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$ продуктов. Мы считаем, что данный процесс идет именно таким образом, и замещение молекулой воды хлоридного лиганда в комплексах $[\text{PtCl}_3(\text{D}_2\text{O})]^-$ и $[\text{PtCl}_3\text{L}]^-$ маловероятно». Это предположение идет вразрез как с предыдущим предположением самого автора, так и с литературными данными. В статье, на которую ссылается автор, упоминается, что замещение молекулой воды хлоридного лиганда в комплексе типа $[\text{PtCl}_3\text{L}]^-$ протекает быстро. Этот вопрос является частным и был бы совершенно не важен в контексте данной работы, если бы это предположение не являлось частью вывода 8. На мой взгляд, его следовало бы из формулировки вывода 8 исключить.

6. С этим выводом тесно связано и следующее замечание. На стр. 147 при обсуждении относительной реакционной способности метил-, *изо*-пропил- и *трет*-бутилзамещенных тетразолов автор полагает, что разница в реакционной способности связана с электронным эффектом. На мой взгляд, тут проявляется скорее стерический эффект, так как разница в электронодонорной способности между данными заместителями незначительна (σ -константы у них равны в пределах погрешности). А главное, электронный эффект никак не объясняет гораздо большей разницы между *трет*-бутильным и *изо*-пропильным заместителем, чем между *изо*-пропильным и метильным (см. Таблицу 3). Более того, это различие проявляется при образовании *цис*- $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$, но не *транс*- $[\text{PtCl}_2\text{L}_2]$. Поэтому утверждение о донорной способности тоже не стоит выносить в выводы.
7. В работе встречаются незначительные неточности, недостатки оформления и опечатки, но их количество очень мало и не препятствует восприятию материала. Единственное, что хотелось бы отметить в этой связи – в написании слов «монодентатный» и «бидентатный» допущена распространенная ошибка (лишняя буква «н»).

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проведенной работы, выполненной на высоком научном уровне. В целом, по сути самой работы и объему экспериментального материала диссертация Поповой Е. А. является законченным научным исследованием.

По теме диссертации опубликованы 21 статья в рецензируемых научных журналах (все – в журналах Перечня ВАК) и тезисы 24 докладов на международных и всероссийских научных конференциях, а также получен 1 патент РФ. Печатные работы и автореферат полностью отражают содержание

диссертации. В диссертации ясно отражен значительный личный вклад автора. На всех соавторов в диссертации даны ссылки. Результаты и выводы данной работы логичны и обоснованы.

Таким образом, можно заключить, что диссертация Поповой Е. А. является научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема современной органической химии, а именно созданы фундаментальные основы получения тетразолсодержащих аналогов природных соединений и известных лекарственных препаратов, открывающие возможность целенаправленного синтеза новых фармацевтически активных веществ.

Диссертация Поповой Елены Александровны на тему: «Синтез, свойства и некоторые виды биологической активности тетразолов» соответствует основным требованиям, установленным приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а соискатель Попова Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03. – Органическая химия. Пункт 11 указанного приказа диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета

Д. х. н, доцент, профессор

Дата 02.04.2019



Боярский В. П.