

## ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию

Поповой Елены Александровны

на тему: «Синтез, свойства и некоторые виды биологической активности тетразолов», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия.

Гетероциклические соединения играют важную роль в современной медицинской химии, агрохимии и промышленности прогрессивных материалов. Более половины наиболее продаваемых лекарственных препаратов, многие гомогенные катализаторы, химические сенсоры, средства визуализации биологических процессов, органические полупроводники созданы на основе азотсодержащих гетероциклов. Поэтому разработка новых способов получения азотсодержащих гетероциклических соединений, изучение особенностей их пространственного и электронного строения, биологической активности, а также практического применения является одной из важнейших задач современной органической химии. Среди азотсодержащих гетероциклов тетразолы, стабильные ароматические гетероциклы с наибольшим содержанием азота, занимают особое место. Тетразолы используются и исследуются как взрывчатые вещества, ракетные топлива, компоненты газогенераторов, ингибиторы коррозии..., но наиболее важное и плодотворное применение они нашли в медицинской химии. Это обусловлено тем, что тетразолсодержащие соединения демонстрируют разнообразные виды биологической активности, такие как антигипертензивная, антимикробная, противовирусная, противоаллергическая, цитостатическая, ноотропная и др.

В этой связи диссертационная работа Е. А. Поповой, посвященная разработке новых методов синтеза, изучению свойств и биологической активности новых тетразолсодержащих молекулярных систем, является **актуальной и практически значимой**.

Основное содержание представленной работы посвящено разработке эффективных и безопасных методов синтеза тетразолов, включая новые тетразолильные производные природных соединений и биологически активных веществ, исследованию их биологической активности и механизмов взаимодействия с биологическими мишенями.

**Научная новизна** диссертационной работы заключается в:

(1) Разработке метода формирования 5-R-тетразольного цикла азидированием органонитрилов, координированных с Pt(II) и Pt(IV). Синтезе: (а) тетразолильных производных аминокислот, пептидов и нуклеозидов; (б) серии производных тимидина,

09/2-123 от 26.04.2019

содержащих в 3'-положении 1,2,3-триазол-метилден-5-R-тетразолильный фрагмент, Cu(I)-катализируемым циклоприсоединением азидотимидина к 1- и 2-пропаргил-5-R-тетразолам; (в) новых комплексов Pd(II) и Pt(II) с тетразолилуксусными кислотами и их производными в качестве лигандов.

2. Исследования кинетики образования 5-R-NH-незамещенных, 1,5- и 2,5-дизамещенных тетразолов в условиях микрореакторного синтеза и демонстрации эффективности снарядного (тейлоровского) режима течения жидкостей в микроканале при проведении гетерофазного алкилирования тетразолов.

3. Исследования биологической активности новых тетразолсодержащих соединений: (а) противовирусной (анти-ВИЧ, противогриппозной) и противоопухолевой активности синтезированных нуклеозидов; (б) активности новых тетразолильных производных аминокислот в отношении штамма вируса гриппа А H1N1; (в) эффективности взаимодействия комплексов Pd(II) и Pt(II) с тетразолилуксусными кислотами и их производными с ДНК *in vitro*; (г) взаимодействия координированных к ионам Pd(II) производных тетразолилуксусных кислот с сывороточным альбумином; (д) антипролиферативной активности тетразолсодержащих комплексов *in vitro* в отношении нескольких раковых клеточных линий человека; (е) антибактериальной активности комплексов Pd(II) и Pt(II) с амидами тетразолилуксусных кислот в отношении бактерии *E. coli* (штамм КА796); (ж) перспективности комплексов Pd(II) и Pt(II) с эфирами и амидами тетразолилуксусных кислот в качестве цитостатических агентов селективного действия.

4. Определении сайтов связывания синтезированных тетразолсодержащих соединений путем применения молекулярного докинга и других физико-химических методов.

Диссертационная работа Е. А. Поповой состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Ее объем составляет 287 страниц текста, список литературы содержит 421 ссылку.

Описанию собственных результатов автора предшествует обширный **литературный обзор**, в котором проведен анализ строения и электронной структуры тетразолов, рассмотрены таутомерия и кислотно-основные свойства тетразолов, биологическая активность тетразолсодержащих соединений, координационные соединения переходных металлов с тетразолильными лигандами, а также основные методы формирования тетразольного цикла. Анализ литературных данных позволил диссертанту сделать вывод о том что, несмотря на важность тетразолсодержащих соединений, которые широко используются в медицине для профилактики и лечения опаснейших заболеваний человека,

имеется ряд важных аспектов химии и биологической активности тетразолов, которые не достаточно исследованы и разработаны. Важными проблемами, которые требуют решений, является разработка новых безопасных методов синтеза тетразолов и выяснение механизмов взаимодействия тетразолильного фармакофорного фрагмента с биологическими мишенями в сочетании с другими частями биологически активного соединения. Поиску решения этих проблем и посвящена диссертационная работа.

**Обсуждение полученных результатов** в данной диссертационной работе проведено тщательно и построено весьма логично. Данная глава демонстрирует очень большую работу по получению исходных соединений, синтезу целевых структур и доказательству их строения, исследованию селективности реакций и влияния реакционных условий, а также природы заместителей на их эффективность. Научные положения и выводы диссертационной работы основаны на многочисленных, достоверных, воспроизводимых и методологически правильно поставленных экспериментах. Строение полученных соединений доказано с использованием современных физико-химических методов: спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, ИК спектроскопии и рентгено-структурного анализа и не вызывает сомнений. Полученные научные результаты подробно обсуждены с позиций современной органической и медицинской химии.

**Практическое значение полученных результатов** исследования заключается в разработке эффективных и безопасных методов синтеза тетразолов с применением металлопрототируемого подхода, а также путем использования микрореакторной техники; получении тетразольных производных эндогенных биомолекул (аминокислоты, пептиды, нуклеозиды), а также известных лекарственных средств, таких как цисплатин, оксалиплатин, которые могут рассматриваться как перспективные физиологически активные вещества.

По работе нет существенных замечаний. Материал изложен ясным языком и легко читается. Приведённый иллюстративный материал должным образом отображает описанные синтетические превращения и биологические исследования. В диссертации мало опечаток. Вместе с тем автору можно порекомендовать избегать неудачных выражений типа «увеличению пролонгируемости действия», «ассиметричные атомы углерода», для синтезированных новых кристаллических веществ следует приводить температуру плавления или указывать причину, по которой измерение не могло быть реализовано; для всех новых соединений приводить данные подтверждающие элементный состав; не использовать одновременно аббревиатуры на латинице и кириллице (DIPEA и ДМФА...); использовать курсив для стереодескрипторов *R/S*; при рассмотрении данных

HRMS в экспериментальной части приводить для сравнения рассчитанную точную массу иона, для которого получено экспериментальное значение, а не точную массу, соответствующую брутто-формуле нейтральной молекулы. Полезной была бы оценка масштабируемости предложенных синтетических решений, таких как микрореакторный и металлопрототируемый синтез.

Эти замечания не влияют на общую положительную оценку рецензируемой работы, не ставят под сомнение экспериментальные результаты и сделанные на их основе выводы.

По результатам работы опубликованы 19 статей (в рецензируемых научных изданиях из перечня, утвержденного Минобрнауки РФ, и индексируемых в наукометрических базах данных Web of Science CC, Scopes) и тезисы 24 докладов. Публикации и представление полученных результатов на научных конференциях в полном объеме раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

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 соискательница Попова Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия.

Председатель диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор,  
профессор Кафедры органической химии  
СПбГУ



Хлебников А. Ф.

02.04.2019