

## 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 является законченным научным исследованием и посвящена разработке эффективных и безопасных методов синтеза некоторых производных тетразола, в том числе новых аналогов природных соединений и биологически активных веществ, их функционализации и исследованию биологической активности, включая установление механизмов их взаимодействия с биологическими мишенями.

К настоящему времени накопилось значительное количество публикаций по синтезу и свойствам производных тетразола и показана перспективность их использования в различных сферах науки, техники и человеческой жизнедеятельности. Тем не менее, широкое практическое использование соединений этого ряда в настоящее время сдерживается недостаточной изученностью их физико-химических свойств, а также, в определённой степени, сложностью и повышенной опасностью методов их получения. С учетом этого, тема диссертационной работы Поповой Е. А. представляется весьма актуальной как в научном, так и в практическом отношении.

Работа изложена на 287 страницах, содержит 421 ссылку на цитируемые литературные источники, включая 21 публикацию соискателя, и по своему объёму и оформлению соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Во “Введении” кратко освещена актуальность выполненных

*09/2 - 121 от 26.04.2019*

исследований, отмечена связь работы с научными программами, определены цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту. В последующем литературном обзоре весьма кратко рассмотрены общие сведения о строении и физико-химических свойствах производных тетразола и основных подходах к их синтезу. Основная часть литературного обзора посвящена рассмотрению биологической активности тетразолсодержащих соединений. Обзор характеризуется чётким изложением, а также квалифицированным анализом рассматриваемого материала, имеет непосредственное отношение к теме диссертации и свидетельствует о достаточно высокой теоретической подготовке автора.

Изложение и обсуждение результатов собственных исследований автора является предметом главы 2. Основное внимание в работе уделено разработке (на примере бензонитрила и пропионитрила) Pt(II)- и Pt(IV)-промотируемого подхода к формированию 5-R-замещённого тетразольного цикла, оптимизации методов получения 5-R-замещённых тетразолов и процессов их алкилирования в микрореакторных условиях (на примере 5-фенилтетразола), синтезу и исследованию строения тетразолсодержащих аналогов аминокислот, пептидов и нуклеотидов, а также их комплексных соединений с хлоридами Pt(II) и Pd(II). Значительная часть главы 2 посвящена результатам исследования биологической активности синтезированных соединений. При проведении экспериментальных исследований автором использованы современные физико-химические методы исследования: УФ-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, ГХ, ВЭЖХ-МС, рентгеноструктурный анализ и др. Полученные автором экспериментальные результаты вполне корректны и не вызывают сомнений, что подтверждает их надёжность и достоверность.

В третьей главе содержится описание использованных при выполнении работы материалов и методов исследования, а также

методики проведения эксперимента. Методики эксперимента изложены просто и определённо.

Научная новизна результатов, представленных в работе, равно как и положений, выносимых автором на защиту, не вызывает сомнений. Научное значение данной работы определяется её новизной и актуальностью, а практическая значимость обусловлена тем, что автором предложены имеющие практически важное значение эффективные и безопасные методы получения ряда производных тетразола, в том числе ранее неописанных тетразолсодержащих аналогов эндогенных биомолекул и известных лекарственных средств, которые могут рассматриваться в качестве перспективной основы для создания новых эффективных лекарственных препаратов различного спектра действия.

Выводы, сделанные автором, являются достоверными, теоретически и экспериментально обоснованными и базируются на фактическом содержании работы, которое достаточно полно отражено в 21 статье и 24 докладах на конференциях различного уровня.

Принципиальных возражений, существенно затрагивающих достоинства работы, не имеется, однако имеются отдельные замечания.

1. Работа начинается с фразы «Тетразолы, редко встречающиеся в природе, являются ...». *Насколько известно из литературных данных, тетразольный цикл в природных соединениях не встречается.*
2. «Целью настоящей работы является разработка эффективных и безопасных методов синтеза тетразолов ...». *Всех?*
3. Вряд ли можно считать одним из основных положений, выносимых на защиту, «постановку цели и задач исследования, обоснование актуальности темы».

4. Автор на стр. 17 утверждает, что в работе использовано 422 литературных источника. В списке литературы содержится 421 источник.

5. На стр. 19 подзаголовок «Тетразолы для биомедицины. ...».

*Биомедицина, также называемая теоретической медициной — раздел медицины, изучающий с теоретических позиций организм человека, его строение и функцию в норме и патологии, патологические состояния, методы их диагностики, коррекции и лечения. Каким образом производные тетразола могут использоваться в теоретической медицине — непонятно. Может, правильнее было использовать, например, термин «медицинская химия»?*

6. На стр. 21 автор пишет, что «... электронные структуры различных форм тетразола **существенно** различаются. При этом тетразолатный анион 10 представляет собой высокосимметричную структуру с **хорошо** делокализованным отрицательным зарядом в гетерокольце. В нейтральных же молекулах 11 и 12 **наибольший** отрицательный заряд **в большей степени** локализован на ...». *А по каким критериям определялось «существенно» и «хорошо» (а может, очень хорошо или недостаточно хорошо)?*

7. Утверждение, что в «положительно заряженных ионах тетразолия непротонированные атомы азота сохраняют способность реагировать ... с ионами металлов» (стр. 22) вызывает сомнения. *Автор ссылается на работу [32], однако в данной работе циклические атомы азота иона тетразолия не участвуют в образовании комплексного соединения.*

8. Стр. 31. «... докинг-анализ тетразолсодержащих стероидов ... выявил способность тетразольного фрагмента эффективно образовывать водородные связи». *Между собой или с каким-то другим объектом? Возможно, правильнее использовать термин «молекулярный докинг».*

9. Вывод к разделу 1.5 несколько противоречив (стр. 96). Здесь утверждается, что добавление галогенидов металлов (при азидировании нитрилов) может способствовать выделению свободной азотистоводородной кислоты. Непонятно, каким образом?

10. В тексте диссертации автор обозначает 5-замещённые тетразолы «5R-тетразолы». Такое обозначение несколько некорректно (как будто речь идет о стереоизомере) – правильнее было бы 5-R-тетразолы или 5-R-замещённые тетразолы.

11. Название раздела 2.1.2.2 и выводы к нему несколько не соответствуют его содержанию, поскольку в разделе речь идёт только о метилировании в микрореакторных условиях 5-фенилтетразола метилиодидом.

12. В Заключении, стр. 177: «Азидирование первичных  $\alpha$ -аминогрупп энантиомерных чистых L- и D-аминокислот азидом натрия в присутствии триэтилортоформиата в ледяной уксусной кислоте позволяет получить соответствующие тетразол-1-ильные аналоги аминокислот». Во-первых, правильнее было бы «Гетероциклизация первичных  $\alpha$ -аминогрупп ... с азидом натрия и триэтилортоформиатом...». Во-вторых, в данном случае выражение «...в присутствии триэтилортоформиата...», не совсем корректно, поскольку триэтилортоформиат является реагентом (а не катализатором или растворителем) в реакции. В-третьих, возможность превращения аминогрупп в аминокислотах в тетразольный цикл реакцией гетероциклизации с триэтилортоформиатом и азидом натрия описана ранее (Войтехович С.В., Гапоник П.Н., Григорьев Ю.В., Ивашкевич О.А. Тетразолильные аналоги и производные аминокислот и пептидов // Химические проблемы создания новых материалов и технологий: Сб. ст. Вып. 3 / под ред. О.А. Ивашкевича. – Минск, 2008. С.118-143.

13. Вывод 1 (стр. 179): «Выполнено систематическое комплексное экспериментальное и теоретическое исследование

тетразолов ... ». *Правильнее было бы всё-таки уточнить, каких именно тетразолов, чтобы не складывалось впечатление о том, что изучены вообще все известные производные тетразола.*

Высказанные замечания не меняют основную положительную оценку работы. Её научный уровень позволяет сделать вывод о соответствии научной квалификации Поповой Е. А. учёной степени доктора химических наук.

Считаю, что диссертационная работа Поповой Е. А. содержит новые научно-обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, совокупность которых решает важную научную задачу по разработке эффективных и безопасных методов синтеза производных тетразола и оценке их биологической активности. По актуальности и обоснованности поставленной цели, несомненной результативности, перспективности дальнейшего использования результатов, работа, безусловно, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а по содержанию – специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите.

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», соискатель Попова Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03. – Органическая химия. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета  
Первый проректор Белорусского  
государственного университета  
доктор химических наук  
академик НАН Беларуси  
16.04.2019 г.



Ивашкевич О.А.