

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 комплексное исследование химии тетразолов, включающее разработку новых подходов к формированию тетразольного цикла, оптимизацию известных методов получения тетразолов, а также установление некоторых видов биологической активности данных соединений, в том числе механизмов взаимодействия тетразолов с биологическими мишенями. Тетразолы являются общепризнанными фармакофорами и активно используются в молекулярном дизайне и синтезе новых биологически активных веществ. На основе тетразолов были получены высокоэффективные лекарственные средства различного терапевтического действия. Тем не менее, в химии тетразола остается много нерешенных проблем. В частности, существует ограниченное количество эффективных и безопасных методов синтеза соединений данного ряда. Таким образом, тема диссертационной работы Е.А. Поповой является весьма **актуальной**.

Рецензируемая диссертация изложена на 287 листах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, списка литературы, включающего 421 ссылку, а также приложения. Литературный обзор, главным образом, посвящен биологической активности тетразолов, также коротко рассмотрены основные известные подходы к синтезу тетразолов. Анализ литературных данных позволяет диссертанту сделать вывод о том, что эффективность взаимодействия тетразолильного фармакофорного фрагмента с биологическими мишенями, очевидно, нельзя объяснить только с точки зрения биоизостеризма. Целый ряд фундаментальных свойств тетразольного цикла проявляется в разнообразных процессах, происходящих в живых организмах: устойчивость к восстановлению и окислению; способность эффективно образовывать водородные связи как с донорами, так и с акцепторами протонов; способность выступать в качестве кислоты или основания, а также участвовать в образовании координационной связи с ионами металлов. Кроме того, обзор имеющихся на настоящий момент данных показал, что разработка эффективных и безопасных методов синтеза тетразолов остается актуальной задачей. Таким образом, на основании

анализа литературных данных была сформулирована цель и задачи диссертационного исследования.

Глава диссертации «Обсуждение результатов» состоит из двух основных частей. Первая часть посвящена новым подходам к синтезу и функционализации тетразолов. Е.А. Поповой был предложен металлопрототируемый подход к формированию 5R-тетразольного цикла на основе азидирования нитрилов, координированных с Pt(II) и Pt(IV). Стоит отметить, что активация нитрилов ионами металлов в реакциях с азидами доказана соответствующими количественными кинетическими исследованиями.

Одна из основных проблем синтеза тетразолов связана с выделением взрывоопасных продуктов. Для решения данной проблемы Е.А. Поповой предложено использовать микрореакторную технику в синтезе NH-незамещенных, а также 1- и 2-алкилтетразолов. Диссертантом показано, что особенно эффективным является применение снарядного режима течения двухфазной системы в микроканале, что позволяет осуществлять эффективное перемешивание, а также отказаться от применения дорогостоящих катализаторов межфазного переноса при проведении алкилирования NH-тетразолов.

В рамках диссертационного исследования Е.А. Поповой получены новые тетразолильные аналоги и производные природных соединений (аминокислот, нуклеозидов, пептидов). Отдельное внимание уделено энантиомерной чистоте получаемых соединений. Кроме того, синтезированы новые комплексы Pd(II) и Pt(II) с тетразолилуксусными кислотами и их производными в качестве лигандов. Определены константы скорости комплексообразования 2-алкил-2H-тетразол-5-илуксусных кислот с тетрахлорплатинатом калия. Исследовано влияние реакционных условий на состав и конфигурацию образующихся комплексов.

Вторая часть работы посвящена исследованию биологических свойств тетразолов. Стоит отметить, что в диссертации не только изучены отдельные виды биологической активности тетразолов, но также теоретическими и экспериментальными методами проведено исследование взаимодействий тетразолов и тетразолсодержащих комплексов с важнейшими биологическими мишенями, такими как ДНК и белки. Тем самым, показана возможность рассматривать данные соединения в качестве перспективных цитостатических, противовирусных и антибактериальных агентов.

В экспериментальной части содержится описание используемых автором методик синтеза, выделения и очистки полученных соединений, методика проведения

микрореакторных исследований. Структуры полученных соединений доказаны современными физико-химическими методами анализа, в том числе для ряда соединений приведены данные рентгеноструктурного анализа.

Научная новизна диссертационного исследования изложена в виде ряда заключений, связанных с разработкой методов синтеза тетразолов, а также получением нескольких серий новых тетразолов, обладающих биологической активностью. В связи с тем, что в диссертации предложены эффективные и безопасные методы синтеза тетразолов также можно отметить **практическую значимость** работы Е.А. Поповой. В целом работа мне очень понравилась своей междисциплинарной направленностью и практической нацеленностью.

По диссертации Е.А. Поповой имеются следующие замечания:

1. В диссертации имеется ряд неудачных выражений и опечаток.
2. Ряд спектров ^{13}C ЯМР приведен с 2 десятичными знаками, что избыточно.
3. Не для всех платиновых комплексов приведены данные ^{195}Pt ЯМР.

Данные замечания не снижают прекрасного впечатления от диссертации.

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

Доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой органической химии

химического факультета МГУ

Ненайденко Валентин Георгиевич

20 апреля 2019 года

