

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

Диссертационное исследование Поповой Е.А. посвящено разработке новых методов синтеза производных тетразола и исследованию их физико-химических и биологических свойств. Актуальность данной работы обусловлена важностью соединений ряда тетразола для химии, биологии, медицины, науках о материалах и др. отраслей науки и техники. Особо следует отметить медико-биологическое приложение тетразолов. Соединения этого класса широко применяются в качестве лекарственных препаратов различного действия: анальгетики, антибактериальные, антигистаминные средства и многие др. В связи с этим необходим дальнейший поиск новых и эффективных методов синтеза производных тетразола и изучение их свойств. Это и послужило «краеугольным камнем» диссертационной работы Поповой Е.А.

Диссертация изложена на 287 стр., она включает в себя следующие разделы: введение, литературный обзор, обсуждение результатов и выводы, экспериментальную часть, список литературы и приложение со спектральными данными.

В литературном обзоре автором диссертации подробно рассматриваются вопросы, касающиеся различных аспектов строения, синтеза, химии и свойств тетразолов. Поповой Е.А. проанализированы основные используемые в настоящее время синтетические стратегии построения тетразольной системы. Основное внимание в обзоре уделено тетразолам, проявляющим биологически активные свойства. Приведены структуры соответствующих препаратов и объяснены их свойства на основе подхода «строение-свойство». Автором отмечается, что тетразольное кольцо является биоизостерическим аналогом амидной и карбоксильных групп, присутствующих во многих природных и синтетических лекарствах. Такая аналогия отчасти объясняет проявление биологически активных свойств соединениями тетразольного ряда. На основании анализа литературных данных Попова Е.А. делает обоснованный вывод о том, что развитие новых эффективных и безопасных методов синтеза тетразолов является актуальной задачей в сочетании с изучением их биологически активных свойств.

Основная часть экспериментальной работы по диссертации посвящена разработке методов синтеза различных тетразолов. Так, автором диссертации синтезированы серии комплексов платины(II) и (IV), содержащих тетразольные лиганды, полученные на основе взаимодействия нитрильных комплексов платины с азидами. Поповой Е.А. предложен новый подход для синтеза замещенных тетразолов с применением микрореакторной техники. Это открывает возможности для крупномасштабного технологического синтеза тетразолов.

Отдельную часть диссертации представляет собой синтез тетразолзамещенных аминокислот, пептидов и нуклеозидов. Автором работы реализованы довольно сложные

синтетические схемы. Из этих веществ получены соответствующие комплексы платины и палладия. Процессы комплексообразования тщательно исследованы физико-химическими методами.

Важнейшая часть диссертационной работы – поиск биологически активных веществ среди полученных соединений тетразольного ряда. Поповой Е.А. протестированы следующие виды активности: противогриппозная, анти-ВИЧ, противоопухолевая, антибактериальная. В результате, найдены перспективные препараты, которые могут найти применение в медицине.

Таким образом, поставленные в работе цели и задачи полностью успешно реализованы.

По результатам работы опубликована 21 статья, в том числе 5 обзорных работ, в таких высоко рейтинговых журналах, как *European Journal of Inorganic Chemistry, Polyhedron, Inorganica Chimica Acta, Успехи химии*. Работа прошла серьезную апробацию – за период с 2010 по 2018 гг. её результаты представлены в 24 докладах на различных всероссийских и международных конференциях.

Научная новизна диссертации Поповой Е.А. заключается в следующем. Впервые предложен металлопрототируемый подход к формированию 5-замещенного тетразольного цикла путем азидирования нитрилов, координированных к ионам металлов Pt(II) и Pt(IV). Осуществлено получение группы тетразолов в условиях микрореакторного синтеза. Получены тетразолильные аналоги аминокислот, пептидов, нуклеозидов и др. веществ. Для синтезированных тетразолов проведен широкий скрининг различных видов биологической активности: противовирусной (анти-ВИЧ), противогриппозной (в отношении штамма вируса гриппа А H1N1), противоопухолевой (в отношении клеточных линий человека MDA-MB-231, HT-29, MCF-7, HeLa, HL-60), антибактериальной (в отношении бактерии *E. Coli*, штамм KA796).

Практическая значимость работы представляет собой разработку эффективных методов синтеза тетразолов на основе металлопрототируемого подхода, а также с применением микрореакторной техники. Получены целые серии тетразол-содержащих веществ, показывающих отдельные виды биологической активности.

По диссертационной работе можно сделать следующие вопросы и замечания.

1. В диссертации предложен элегантный метод построения тетразольной системы путем взаимодействия нитрильных лигандов с азидами непосредственно в координационной сфере платины(II) или (IV). Таким способом были синтезированы комплексы 1-8 (стр. 97-100 диссертации). Можно ли как-то «высвободить» свободные тетразолы из структуры комплексов? Это бы существенно увеличило синтетический потенциал данного метода важного для вовлечения в реакции с азидами малоактивных нитрилов.

2. Автором диссертации обнаружены различные виды активности для комплексов палладия(II) и платины(II) с тетразол-содержащими веществами. Некоторые из этих комплексов показали значительную активность, например, антипролиферативную. Можно

ли в таких комплексных соединениях разделить активность, приносимую тетразольным фрагментом, от активности, присущей палладию(II) и платине(II)? Или имеется синергетический эффект этих структурных фрагментов?

3. При получении тетразолилуксусных кислот из энантиомерных аминокислот, была обнаружена значительная рацемизация соответствующих целевых соединений в условиях реакции (стр. 112-114 диссертации). Чем это можно объяснить?

Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют основные достоинства данного объемного и актуального исследования. Поповой Е.А. внесен существенный вклад в химию тетразолов и получению на их основе новых типов биологически 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», 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,
профессор кафедры органической химии
института химии СПбГУ



Васильев А.В.

22.04.2019