

Отзыв на автореферат диссертации Филатовой Елены Сергеевны
**«ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ
С УЧАСТИЕМ СН-АКТИВНЫХ ПОДАНДОВ»** профессора кафедры
органической химии ПГНИУ Абашева Георгия Георгиевича.

Работа Филатовой Елены Сергеевны выполнена под руководством академика РАН, д.х.н Чарушина Валерия Николаевича в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»

Целью диссертационной работы Филатовой Елены Сергеевны являлось исследование поведения СН-активных подандов в реакции Биджинелли и разработка методов синтеза дигидропиримидинсодержащих подандов. Цель работы связана с проблемой распространения лекарственно устойчивых бактерий, и особенно микобактерий, которая не решена до сих пор. Поэтому чрезвычайно востребованными остаются исследования, позволяющие создавать туберкулостатики с новым механизмом действия, в частности, ингибиторы определенных ферментов микобактерий. Возрастает ценность соединений, способных к адресной доставке фармакофора к определенному рецептору или непосредственно в очаг патологического процесса. Замещенные 1,4-дигидропиримидины известны как ингибиторы дигидрофолатредуктазы бактерий; в этом ряду обнаружены вещества с выраженным противотуберкулезным действием. С другой стороны, известно, что за счет наличия гибкого полиэфирного спейсера поданды обладают повышенной проникающей способностью через липофильные мембраны и могут обеспечить доставку фармакофора через многослойные мембраны микобактерии туберкулеза. Таким образом, при объединении в одной молекуле дигидропиримидинового фармакофора и транспортного спейсера могут быть получены туберкулостатики, обладающие мишень-специфичной активностью и транспортными свойствами. Это открывает перспективу создания малотоксичных туберкулостатиков, отличающихся от известных противотуберкулезных препаратов механизмом действия. Поданды с терминальными гетероциклическими фрагментами получают в основном многостадийными способами путем последовательного конструирования гетероцикла и его дальнейшим сочетанием с полиэфирной матрицей. В то же время, мультикомпонентная конденсация Биджинелли позволяет получать подобные структуры из простых и доступных исходных реагентов в одну стадию. Реакция Биджинелли с участием формил- и урсидо-подандов подробно исследована, однако поданды, имеющие терминальные СН-активные группы, до сих пор не были вовлечены в реакцию Биджинелли, а их арсенал ограничен. Поэтому разработка методов получения СН-активных подандов и исследование их поведения в реакции Биджинелли, ведущей к образованию подандов с остатками дигидропиримидинов представляется актуальной.

Автором разработаны общие методы синтеза подандов с СН-активными группами, основанные на взаимодействии бифункциональных ароматических или алифатических полиэфирсодержащих аминов и олигоэтиленгликолей с 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-оном. И, впервые осуществлена реакция Биджинелли с участием СН-активных подандов в результате синтезированы симметричные

дигидропиримидинсодержащие поданды, которые могут рассматриваться в качестве «*twin drugs*», поскольку они демонстрируют повышенную эффективность в сравнении с мономерными аналогами. Впервые получены поданды, содержащие различные терминальные группы – дигидропиримидиновую и гидроксильную (разнозамещенные поданды). Последние представляют интерес для создания *twin drugs* с различными фармакофорными грушами.

Показано, что применение полифосфорной кислоты в иммобилизованной на TiO_2-SiO_2 форме повышает хемоселективность реакции Биджинелли с участием полиэфирсодержащих ацетоацетамидов, что приводит к увеличению выходов продуктов реакции примерно в 2 раза, а их выделение становится более удобным.

Впервые получены поданды с аминокротонатными фрагментами, причем выход последних в присутствии наноразмерного оксида TiO_2-SiO_2 повышается на 20% в сравнении с обычными условиями реакции.

Впервые исследована асимметрическая реакция Биджинелли с участием подандов в присутствии коммерчески доступных *L*-пролина, 4-гидроксипролина, *D*-винной кислоты, а также 4-гидроксипролинсодержащего поданда. Лучшие значения энантиомерного избытка (*ee*) достигнуты при использовании в качестве хирального индуктора 4-гидроксипролина - 20%.

Показано, что помимо строения дигидропиримидинового цикла на туберкулостатическую активность влияет присутствие и длина полиэфирного фрагмента, найдены со-единения, обладающие значительной туберкулостатической активностью.

В результате большой проделанной автором работы предложен эффективный метод. Разработан эффективный способ синтеза СН-активных подандов с терминальными ацетоацетанилидными, ацетоацетамидными и 3-оксобутаноильными группами путем взаимодействия 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-опа с соответствующими ароматическими, алифатическими аминоподандами либо олигоэтиленгликолями при нагревании в толуоле.

Найдено, что при действии ацетоуксусного эфира на алифатические аминоподанды образуются соединения с терминальными аминокротонатными группами, представляющие интерес как промежуточные вещества в реакциях гетероциклизации. Автором также разработан мультикомпонентный метод синтеза дигидропиримидин- и дигидротетразолопиримидинсодержащих подандов с различной длиной полиэфирного спейсера, заключающийся в циклоконденсации соответствующих СН-активных подандов, ароматических и гетероциклических альдегидов, мочевины, тидмочевины или 5-аминотетразола.

Найдены соединения, обладающие высокой туберкулостатической активностью в опытах *in vitro*, в том числе в отношении лабораторных штаммов микобактерий *H37Rv*, *M. Avium*, *M. Terrae* и клинического штамма с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Полученные результаты представлены диссертантом на конференциях всероссийского и международного уровня.

Основное содержание исследования опубликовано в 21 научной работе, в том числе 6 научных статьях в рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ для публикации результатов

диссертационных исследований. Все результаты достоверны. Замечаний по работе нет.

В целом диссертационная работа Филатовой Елены Сергеевны «Особенности реакции Биджинелли с участием СН- активных подантов» соответствует всем требованиям ВАК, установленным в пункте 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённых постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, может рассматриваться как завершённая научно-квалификационная работа, а её автор, Филатова Елена Сергеевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Пермского национального исследовательского университета ПГНИУ.

614990, Россия г. Пермь, ул. Букирева, 15

Тел, 8(342)2396481

e-mail g.g.abashev@mail.ru тел. 89024769937

доктор химических наук по специальностям (02.00.03 – органическая химия и 02.00.04 – физическая химия),

Абашев Георгий Георгиевич

«18» марта 2019 г.



Е. С. Филатова