

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Филатовой Елены Сергеевны «Особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

**Актуальность работы.** Весьма серьёзной проблемой современной медицины является все большее распространение штаммов болезнетворных бактерий со множественной лекарственной устойчивостью. В полной мере эта проблема касается и микобактерий – возбудителей туберкулеза, одного из наиболее широко распространённых инфекционных заболеваний. Исследованиям, направленным на создание новых типов туберкулостатиков, неизменно уделяется значительное внимание химиков-синтетиков всего мира. Прогресс в этой области связан с решением двух основных задач – во-первых, созданием антибактериальных агентов, способных к высокоселективному ингибированию того или иного фермента микобактерии, и во-вторых, развитием методов, позволяющих осуществлять адресную доставку фармакофора к определённому рецептору или непосредственно в очаг патологического процесса. С этой точки зрения, весьма перспективным классом соединений представляются поданды, способные за счёт наличия полиэфирного спейсера к транспорту фармакофора через многослойные липофильные мембраны микобактерии туберкулеза. В то же время, хорошо известно, что замещённые 1,4-дигидропиримидины способны к ингибированию дигидрофолатредуктазы бактерий. Кроме того, некоторые из них обладают выраженным противотуберкулезным действием. Таким образом, объединение в одной молекуле этих двух фрагментов открывает значительные перспективы для создания новых типов туберкулостатиков. Одним из наиболее широко распространённых способов построения дигидропиримидинового цикла является реакция Биджинелли. Тем не менее, до настоящего момента в этой реакции были использованы лишь поданды, содержащие формильные и мочевиные фрагменты.

Таким образом, диссертационная работа Филатовой Елены Сергеевны, направленная на исследование реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов и разработку методов синтеза новых дигидропиримидинсодержащих подандов, безусловно, является актуальной и практически значимой.

**Структура диссертационной работы и её содержание.** Работа изложена на 105 страницах машинописного текста, включает 15 таблиц, 18 рисунков, 86 схем, а также список литературы, состоящий из 127 наименований. Диссертация построена традиционно и состоит из введения, трёх глав, списка сокращений и условных обозначений, заключения и списка цитируемой литературы.

В первой главе (литературный обзор) довольно подробно представлены существующие подходы к синтезу подандов, содержащих гетероциклические фрагменты, рассмотрены некоторые их свойства, отдельным разделом представлены методы ацетоацетилирования ароматических и алифатических аминов. В целом, данная глава достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области и позволяет сопоставить полученные автором результаты с уже известными данными.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Здесь диссертантом приведены основные результаты проведённого исследования. Описан синтез исходных соединений – подандов, содержащих фрагмент аминофенола, методами рентгеноструктурного анализа и ИК-спектроскопии изучены их конформационные особенности. С использованием в качестве модельного соединения *o*-анизидина подобраны условия для ацетоацетилирования этих соединений и получены поданды, содержащие ацетоацетанилидный фрагмент. На основе алифатических аминоподандов получены соединения, содержащие аминокротонатный и ацетоацетамидный фрагменты. Взаимодействием полиэтиленгликолей с 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оном (диоксиноном) осуществлен синтез полиэфиров, содержащих фрагмент 3-оксобутаноила. В дальнейшем полученные соединения были использованы в качестве СН-активного компонента в реакции Биджинелли с участием (тио)мочевины, 5-аминотетразола и бензальдегида и 2-тиофенальдегида. В ходе исследований автором обнаружено, что наиболее оптимальным с точки зрения выхода и простоты выделения целевых соединений является использование в качестве катализатора полифосфорной кислоты, либо той же кислоты, импрегнированной на наноразмерном оксиде  $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ . С использованием полученных данных осуществлён синтез широкого круга подандов, модифицированных дигидропиримидиновыми фрагментами, в том числе аннелированными с тетразольным циклом, а также содержащими 2-тиенильный заместитель. Изучен диастереомерный состав полученных бис(дигидропиримидин)подандов. С использованием полиэфира, содержащего фрагмент 3-оксобутаноила проведены исследования, направленные на

разработку стереоселективного метода синтеза этих соединений, в ходе которых автору удалось добиться значений диастереомерного и энантиомерного избытка в 66% и 26%, соответственно. Изучена туберкулостатическая активность полученных соединений, в том числе в отношении клинического штамма микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Одно из синтезированных соединений рекомендовано в качестве соединения-кандидата для исследования терапевтического эффекта при лечении заражённых животных.

Третья глава содержит методики проведения химических экспериментов, физико-химические данные новых соединений (спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, масс-спектрометрии, данные рентгеноструктурного анализа).

**Научная новизна.** Диссертантом впервые осуществлена реакция Биджинелли с участием СН-активных подандов и синтезированы симметричные дигидропиримидинсодержащие подапы, а также поданды, содержащие различные терминальные группы – дигидропиримидиновую и гидроксильную. Впервые осуществлён синтез подандов с аминокротонатными фрагментами. Изучено взаимодействие бифункциональных ароматических или алифатических полиэфирсодержащих аминов и олигоэтиленгликолей с 2,2,6-триметил-4*H*-1,3-диоксин-4-оном и продемонстрировано, что эта реакция может служить эффективным методом синтеза исходных подандов с СН-активными группами. Впервые показано, что применение полифосфорной кислоты, иммобилизованной на смешанном наноразмерном оксиде  $\text{TiO}_2\text{--SiO}_2$ , повышает хемоселективность реакции Биджинелли с участием полиэфирсодержащих ацетоацетамидов и увеличивает выход целевых соединений примерно в 2 раза. Автором впервые исследована асимметрическая реакция Биджинелли с участием подандов в присутствии L-пролина, 4-гидроксипролина, D-винной кислоты, а также 4-гидроксипролинсодержащего поданда и достигнуты значения энантиомерного избытка (*ee*) до 26%. Изучена туберкулостатическая активность полученных соединений и продемонстрировано, что на неё оказывает влияние как строение дигидропиримидинового цикла, так и длина полиэфирного фрагмента; в ходе исследования выявлены соединения, обладающие значительной туберкулостатической активностью.

**Практическая значимость.** В результате проведённых исследований автором разработан эффективный мультикомпонентный метод синтеза дигидропиримидин- и дигид-

ротетразолопиримидинсодержащих подандов с различной длиной полиэфирного спейсера, основанный на реакции Биджинелли с использованием СН-активных подандов, ароматических и гетероциклических альдегидов, мочевины, тиомочевины или 5-аминотетразола. Разработан метод синтеза исходных СН-активных подандов с терминальными ацетоацетанилидными, ацетоацетамидными и 3-оксобутаноильными группами, основанный на взаимодействии 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она с соответствующими ароматическими, алифатическими аминоподандами либо олигоэтиленгликолями. Обнаружено, что взаимодействие ацетоуксусного эфира с алифатическими аминоподандами приводит к соединениям с терминальными аминокротонатными группами, представляющим интерес с точки зрения их дальнейшей модификации. В ряду синтезированных подандов обнаружены соединения, обладающие высокой туберкулостатической активностью в опытах *in vitro*, в том числе в отношении клинического штамма с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Наиболее активный поданд с терминальными дигидропиримидинтионовыми группами и 3 атомами кислорода в полиэфирном фрагменте рекомендован для исследования терапевтического эффекта на заражённых животных.

**Степень обоснованности и достоверности.** Диссертационная работа Филатовой Елены Сергеевны является цельным, завершённым исследованием, выполненным на высоком научном уровне и имеющим практическую значимость. Результаты работы и выводы убедительны. Они основаны на данных, полученных с помощью современных методов исследования (ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ) и не вызывают сомнений.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации опубликованы в 6 статьях, в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 9 тезисах докладов конференций различного уровня, в том числе международных.

*По работе имеются следующие замечания:*

1. На стр. 49 обсуждения результатов автор сообщает о разработке нового метода синтеза исходных аминоподандов **4а-в**. Из текста работы не вполне понятно, в чём заключаются недостатки известного метода синтеза этих соединений и с какой целью потребовалась разработка нового.

2. На стр. 53 при обсуждении результатов оптимизации ацетоацетилирования модельного *o*-анизидина автор отмечает образование смеси двух продуктов – целевого амида **8** и пиридона **7**, при этом выход обоих соединений колеблется в пределах 10-19%, лишь в одном случае достигая 50% (Таблица 2.3). Поскольку об образовании других продуктов не сообщается, неясно, с чем связаны такие невысокие выходы этих соединений.
3. Описания спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4a-в**, приведённые в таблице 2.4 (стр. 55) обсуждения результатов и в экспериментальной части, отличаются друг от друга, несмотря на то, что спектры зарегистрированы в одном и том же растворителе. Так, для соединения **4a** в таблице приведено значение химического сдвига сигнала протонов метиленовой группы (OCH<sub>2</sub>) – 4.27 м.д. (причём сигнал описан как синглет, что странно), а в экспериментальной части – 3.82 м.д. (сигнал описан как мультиплет); для того же соединения отличаются химические сдвиги сигналов протонов аминогруппы (4.68 и 4.36 м.д., соответственно). Сигнал протонов одной из метиленовых групп соединения **4в** описан как синглет (что вызывает удивление) с химическим сдвигом 3.63 м.д. в таблице 2.4, в то же время в экспериментальной части он описан как мультиплет. Для всех трёх соединений отличаются и описания сигналов протонов ароматического фрагмента. Не подвергая сомнению корректность приписываемых этим соединениям структур (которые подтверждаются в том числе и данными рентгеноструктурного анализа), тем не менее, хотелось бы выяснить причины такого расхождения в данных.
4. На стр. 70 (раздел 2.3 обсуждения результатов) автор описывает исследование асимметрической реакции Биджинелли с применением различных хиральных индукторов на примере соединения **21a**. По прочтении раздела остаётся непонятным, удалось ли в результате выделить поданд **21a** в виде индивидуального стереоизомера, и если да, то какой именно из стереоизомеров был выделен.
5. На той же стр. 70 сообщается что вышеупомянутые исследования проводились «с целью выявления более активного стереоизомера **21a**», при этом не указывается, какого рода активность имеется в виду. Хотя из общего контекста работы

и дальнейшего обсуждения можно предположить, что подразумевается туберкулостатическая активность, на мой взгляд, стоило бы отметить это явным образом.

6. Не для всех синтезированных соединений в экспериментальной части приведены данные масс-спектрометрии.

*Присутствуют также незначительные недочёты и ошибки оформительского характера, в частности:*

1. На стр. 28 (схема 1.37) пропущены индексы заместителей  $R^1$  и  $R^2$ , что вносит в неё некоторую путаницу;
2. На стр. 59 в тексте ошибочно указаны номера продуктов реакции вместо номеров исходных соединений;
3. В подписи к таблице 2.6 (стр. 60) следовало бы указать условия реакции (используемый растворитель, температуру и время проведения реакции);
4. В таблице 2.9 (стр. 66) приведено соотношение образующихся в ходе реакции Биджинелли моно- и дизамещённых подандов, при этом не указывается, является ли оно мольным либо массовым;
5. В таблице 2.15 (стр. 73) следовало бы указать, для какого из штаммов микобактерий приведены значения минимальной ингибирующей концентрации;
6. В ряде случаев в тексте работы и в экспериментальной части приводятся точные значения химических сдвигов сигналов в спектрах ЯМР  $^1H$ , описанных как мультиплеты. Более корректным для таких сигналов было бы указание диапазона; и т.д.

**Заключение.** Вышеуказанные замечания не являются принципиальными, не умаляют значимости проведённой большой и глубокой синтетической работы и не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Филатовой Елены Сергеевны. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации.

Учитывая актуальность, научную и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, считаю, что дис-

сертационная работа «Особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для органической химии – разработка методов синтеза дигидропиримидинсодержащих подандов с использованием в качестве исходных соединений СН-активных подандов, а её автор – Филатова Елена Сергеевна – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,  
старший научный сотрудник  
лаб. Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика  
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного  
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,  
доктор химических наук

Газизов А.С.

16 марта 2019 г.

Газизов Альмир Сабирович, старший научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8. Телефон: +7 (843)272-73-24; e-mail: [agazizov@iopc.ru](mailto:agazizov@iopc.ru)



Подпись Газизов А.С.  
Заверяю Мих. Сер. Диев  
АНИСИЙОВА Е. В.  
"16" марта 2019 г.