

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Кошелевой Евгении Андреевны «Некоторые реакции циклизации на основе орто-замещённых 5-амино-1-арил-1H-пиразолов и их хроматомасс-спектрометрический мониторинг», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Оценка актуальности темы диссертационного исследования.

Азотсодержащие гетероциклические соединения, обладая широким спектром биологической активности, входят в состав большого числа современных лекарственных средств. Особый интерес для разработки новых гепатопротекторных, бронхолитических, спазмолитических, противовоспалительных, антигипергликемических, сосудорасширяющих, противоаллергических и антигипертензивных препаратов представляют замещённые пиразолопиримидины. Поэтому разработка эффективных методов синтеза указанных гетероциклических систем на основе орто-замещённых 5-амино-1-арил-1H-пиразолов и их производных – несомненно, важная и актуальная задача. Актуальность работы подтверждается ещё и тем, что она выполнялась при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014-2016 годы.

Необходимо отметить, что интенсивные исследования в указанном направлении на протяжении ряда лет проводятся в Воронежском государственном университете на кафедре органической химии. К ним относится и представленная к защите диссертационная работа, в которой собраны, систематизированы и интерпретированы результаты по этой тематике, полученные за последнее время.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертация Кошелевой Евгении Андреевны посвящена важной и актуальной проблеме: разработке методов направленного синтеза и последующих химических превращений сложных гетероциклических систем, содержащих фрагменты пиразолопиримидинов, пиразолопиридинов, пиразолохинолинов, пиразолилтриазолов, изучении механизмов их образования, строения и свойств.

Эффективность разработанных соискателем новых способов получения пирозоло[3,4-*b*]пиридинов и пирозоло[3,4-*b*]хинолинов, а также каскадной реакции 5-амино-1-арил-пирозол-4-карбонитрилов с *N*-замещенными изатинами и с пирролохинолиндионами, научно обоснована и подтверждается большим количеством экспериментальных данных, всестороннего сопоставления их с имеющимися литературными сведениями.

Результаты систематических исследований с помощью LCMS-анализа реакции циклизации *N*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пирозол-3-ил)-*N,N*-диметилформамидина с замещенными анилинами, приводящей к образованию пирозоло[3,4-*d*]пиримидинов позволили автору доказать, что данная реакция протекает через перегруппировку Димрота, а успешное использование микроволнового излучения для инициирования изучаемой реакции является убедительным подтверждением правильности выбранного подхода.

Микроволновое иницирование также использовано автором в реакции *N*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пирозол-3-ил)-*N,N*-диметилформамидина с гидразидами карбоновых кислот, приводящей к образованию пирозоло[4,3-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидинов. Доказав с помощью LCMS-анализа вероятный маршрут протекания этих реакций и оптимизировав условия их проведения, автор получил веские основания для формулировки практических рекомендаций по возможности проведения данных синтезов по системе «one-pot».

Представляют интерес рекомендации по практическому применению многих из полученных пирозоло[3,4-*d*]пиримидинов, пирозоло[3,4-*b*]пиридинов, пирозоло[3,4-*b*]хинолинов и пирозолил-1,2,4-триазолов, основанные на результатах исследования их потенциальной фармакологической активности. В этой части работы соискатель попытался ответить на один из главных вопросов органической химии – установить взаимосвязь между структурой синтезированных соединений и проявляемыми ими свойствами. Для достижения этой цели диссертантом осуществлен виртуальный скрининг большинства синтезированных соединений с помощью постоянно совершенствуемой программы PASS и, как результат, – 33 соединения с высокой степенью вероятности могут проявлять различные виды фармако-

логической активности и их в первую очередь можно рекомендовать заинтересованным специализированным организациям для проведения испытаний с целью дальнейшего практического использования. Кроме того, результаты проведенного первичного скрининга *in vitro* синтезированных спироиндол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов и *N*-R-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилинов на ингибирование серин-треониновых киназ, показали, что ряд соединений селективно ингибируют киназы JAK2 и JAK3 с коэффициентом ингибирования 42-49 %, что, безусловно, является отличным логическим завершением работы и достижением автора.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Исследование реакции взаимодействия 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов и их производных с *N*-замещенными изатинами, гидразидами карбоновых кислот, замещенными анилинами, одноатомными циклизующими агентами с использованием традиционных и передовых методов органической химии привело к разработке эффективных методов направленного синтеза не описанных в литературе функциональных производных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, пиразоло[3,4-*b*]хинолинов и пиразолил-1,2,4-триазолов.

Последующие химические превращения, осуществлённые с использованием синтезированных соединений, привели к получению большого числа новых, линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем различных классов, содержащих на периферии различные по своей природе заместители. Так, например, интерес представляет взаимодействие 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов с алифатическими и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями, протекавшее в присутствии хлорида олова (IV), в результате чего автору удалось синтезировать гетероциклические системы пиразоло[3,4-*b*]пиридина и пиразоло[3,4-*b*]хинолина, строение которых однозначно доказано инструментальными и спектральными методами исследований.

Однако наиболее интересными и впечатляющими для химика-органика являются результаты установления, как говорит автор, маршрутов протекания изу-

ченных реакций. Используя LC-ESI-MS-анализ реакционной массы в комбинации с её УФ-детектированием, соискатель получил отличный инструмент для оперативного контроля за ходом реакции и установления структуры интермедиатов, промежуточных, побочных и целевых продуктов реакции, что в итоге помогает ему вплотную подойти к установлению механизмов изучаемых сложных реакций и целенаправленно достигать главную намеченную цель – синтез новых гетероциклических систем.

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней.

Диссертация Кошелевой Евгении Андреевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для химии гетероциклических соединений, конкретно – химии производных *орто*-замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов, пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, пиразоло[3,4-*b*]хинолинов, пиразолил-1,2,4-триазолов.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала, полученного в результате проведённых экспериментальных исследований.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах работы: постановке цели и задач работы, планирования и проведении эксперимента, обсуждения и оформления полученных результатов.

Репрезентативность материала диссертации подтверждается прежде всего надёжностью и воспроизводимостью методик синтеза и методами анализа, представленными в экспериментальной части. Синтезированные автором во время проведения исследований соединения выделены и охарактеризованы с применением современных инструментальных методов: ИК-, ЯМР ^1H , C^{13} , масс-спектрометрии, РСА.

Оценка содержания диссертации, её завершенность, подтверждение публикаций автора.

Автор выполнил значительное по объёму завершённое научное исследование. Полученные результаты им тщательно проанализированы, систематизированы и обобщены. Опубликованные работы в полном объёме раскрывают и передают содержание диссертации: по теме работы опубликовано 4 статьи в журналах из перечня ВАК РФ и 6 тезисов докладов на международных, Всероссийских конференциях. Представленные публикации в ведущих научных журналах позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности. Автореферат диссертации в целом отражает суть и выводы проделанной работы.

Работа написана хорошим литературным языком, грамотно и аккуратно оформлена.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что исследование Кошелевой Евгении Андреевны выполнено на достаточно высоком научном и техническом уровне с использованием современных экспериментальных методов, качественно оформлено и производит благоприятное впечатление. Достоверность и надёжность полученных результатов не вызывают сомнений, а их научная новизна и практическая значимость очевидна.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, необходимо обозначить неточности, встречающиеся в работе и высказать некоторые замечания и пожелания:

1. В автореферате и диссертации при написании структурной формулы цианогруппы хотелось бы видеть единообразие (схемы 4, 12 в автореферате, схемы 6, 24, 26 в диссертации).

2. Представленные в диссертации ЯМР спектры носят обзорный характер и, порой, малоинформативны для интерпретации сложных гетероциклических систем и их смесей. Дублирование описания спектров в таблицах частично помогает решить эту проблему, но неудобно в использовании.

3. Для более убедительного доказательства строения впервые полученных сложных гетероциклических соединений автор мог бы представить для них результаты ЯМР ^1H - ^1H NOESY спектроскопии.

4. В автореферате представлены результаты первичного скрининга *in vitro* ряда синтезированных соединений, а в диссертации этого раздела нет. Нет в диссертации и методики проведения этих исследований.

6. Хотелось бы видеть патенты РФ, подтверждающие новизну полученных соединений и результатов, а также приоритет автора в этой области.

Указанные замечания касаются отдельных моментов представления материала и не влияют на общее благоприятное впечатление от работы.

Таким образом, диссертационная работа Кошелевой Евгении Андреевны «Некоторые реакции циклизации на основе орто-замещённых 5-амино-1-арил-1Н-пиразолов и их хроматомасс-спектрометрический мониторинг», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ, а её автор – Кошелева Евгения Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Официальный оппонент
зав. кафедрой общей и физической химии
Ярославского государственного
технического университета,
доктор химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия, профессор,
Ученый секретарь
Ученого совета ЯГТУ



Игорь Геннадьевич Абрамов

21.11.2016

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
технический университет», Российская Фе-
дерация, 150023, г. Ярославль,
Московский пр-т, 88, (4852)443547,
abramovig@ystu.ru