

## ОТЗЫВ

официального оппонента

**Глушкова Владимира Александровича**

на диссертацию Кизимовой Ирины Анатольевны «Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с нуклеофильными реагентами», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертационная работа Кизимовой И.А. посвящена синтезу 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов и изучению их взаимодействия с нуклеофильными реагентами. Тема диссертационной работы соответствует паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Актуальность темы исследования.** В последние годы 3-гидразано(имино)-3H-фуран-2-оны активно изучаются в Саратовском государственном университете группой проф. Егоровой А.Ю. и двумя научными коллективами в Перми (проф. Игидов Н.М., ПГФА, и к.х.н. Рубцов А.Е., лаборатория асимметрического синтеза, ПГНИУ). 3-Гидразано-3H-фуран-2-оны привлекают химиков наличием в составе молекулы нескольких функциональных групп различной реакционной способности и, как следствие, возможностью осуществления разнообразных превращений, ведущих к новым соединениям с потенциальной биологической активностью. Поэтому тема исследования И.А. Кизимовой, несомненно, актуальна.

**Научная новизна и теоретическая значимость полученных результатов.** В качестве объектов исследования выбраны 3-бензоилгидразано-3H-фуран-2-оны, замещенные в *орто*-положении фениламино-группой. По сути, это производные N-фенилантраниловой кислоты, которую можно рассматривать как дополнительную фармакофорную группу, помимо гидразанофуранона. Такова была основная идея работы, Ирине Анатольевне оставалось лишь воплотить в жизнь эту идею научного руководителя, с чем она блестяще справилась. Во-первых, циклизацией 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)-гидразонов бутановых кислот были получены ключевые объекты исследования – 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов. Далее были изучены реакции раскрытия цикла этих веществ под действием

нуклеофильных агентов: спиртов, алифатических, ароматических и гетероциклических аминов, а также рециклизации при действии производных циануксусной кислоты. Показано, что при действии аминов образуются 4-*R*-4-оксо-2-[2-(2-фениламино)бензоил]-гидразинилиден-*N*-бутанамиды. Изучена изомерия этих соединений методом ЯМР  $^1\text{H}$ ; показано, что в кристаллическом состоянии эти соединения находятся преимущественно в (*E*)-гидразонной форме, а в растворах наблюдается смесь гидразонной и циклической форм.

**Практическая значимость** диссертации заключается в разработке препаративных методик синтеза 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)-гидразонов бутановых кислот, 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионон, *N*-алкил/арил/гетарил-4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразон)бутанамидов, эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-*R*-этилиден)-1-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол)-3-карбоновых кислот.

Всего Кизимовой И.А. получено 102 новых соединения, не описанных ранее в литературе. Из них 22 соединения проверены на антибактериальную и антигрибковую активность, 48 – на противовоспалительную, 42 – на анальгетическую; 1 – на цитотоксическую; у четырех веществ установлена острая токсичность. Выявлены перспективные соединения (**2в**, **8а**) для дальнейших исследований.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность.** Экспериментальная работа И.А. Кизимовой основана на традиционных методах органического синтеза и очистки соединений. Диссертационное исследование выполнено с привлечением современных физико-химических методов исследования (ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопия, масс-спектрометрия). Строение трех соединений (**3в**, **7т** и **8ж**) подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа. Биологические испытания проводились в соответствии с Руководством по проведению доклинических испытаний лекарственных средств и принципами надлежащей лабораторной практики. Автором проводилась статистическая обработка результатов исследования.

Диссертация общим объемом 167 страниц построена традиционно и состоит из введения, пяти глав, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложения. Диссертация содержит 44 схемы, 29 таблиц и 10 рисунков. Список литературы включает 144 работы, из которых 32 – на иностранных языках.

Литературный обзор (глава 1, страницы 11-35) посвящен синтезу 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов, их реакциям и биологической активности. Он содержит ссылки, в основном, на работы последних 10 лет по данной тематике, но попадаются и некоторые ключевые более ранние работы. В конце обзора сделан вывод о целесообразности проведения исследования по заданной теме.

В главе 2 (стр. 36-41) описаны объекты и методы исследования.

Центральная глава 3 (страницы 40-76) – это обсуждение полученных автором результатов. Она включает описание методик синтеза новых соединений, таблицы с выходами, брутто-формулами соединений, а также таблицы с спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Весьма трудоемким, надо полагать, был анализ ЯМР  $^1\text{H}$  спектров, в случае двух и, особенно, трех таутомерных форм. Тем не менее, имеющийся у научного коллектива опыт позволил расшифровать структуру форм А, В и С для всех новых соединений.

Надо отметить хорошо выстроенную методологию и логику экспериментальной работы И.А. Кизимовой. Первоначально были получены исходные 2-фениламинобензоил-гидразоны 4-*R*-2,4-диоксобутановых кислот взаимодействием 4-*R*-4-оксо-2-гидроксибутен-2-овых кислот с 2-фениламинобензоилгидразином, методом ЯМР  $^1\text{H}$  изучена структурная изомерия этих новых гидразонов (**2а-л**) (страницы 43,44). Далее реакцией с пропионовым ангидридом в толуоле они были зациклизованы в ключевые продукты - 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов (**3а-л**). Строение соединения **3в** подтверждено РСА. Последующая часть синтетической работы заключалась в приведении реакций нуклеофильного раскрытия цикла гидразонофуранонов (**3а-л**). При действии спиртов в присутствии триэтиламина получены эфиры (**4а-р**). Первичные амины в результате раскрытия цикла фуранона дают соответствующие амиды (**5а-л**), ароматические амины – амиды (**6а-о**), гетероциклические амины – амиды (**7а-я**), соответственно. Для всех классов соединений **4-7** была изучена изомерия и кольчато-цепная таутомерия методом ЯМР  $^1\text{H}$ . Было показано, что преобладающей формой в кристаллах является *E*-изомер гидразона (форма А), в то время как в растворе появляется возможность реализации кольчатых изомеров (3-гидрокси-дигидропиразолов (форма В)). В некоторых случаях в небольших количествах (как правило, 1-5%, и только в случае соединения **6о** – 32%) появлялась в растворе *Z*-форма гидразона (форма С). В конце синтетической части была проведена реакция 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов (**3а-л**) с производными циануксусной кислоты, приводящая к замещенным 2-амино-5-(ацилэтилиден)-1-аминопирролам (**8а-з**). Структура одного из

представителей этого ряда (**8ж**) подтверждена методом РСА. Итого, Ириной Анатольевной получено 102 новых соединения.

**Биологические испытания.** Острая токсичность исследована для соединений **2в**, **2и**, **7о** и **8а**. Показано, что эти вещества являются практически нетоксичными (класс токсичности 5-6, по К.К.Сидорову). Двадцать два соединения были проверены на антибактериальную и антигрибковую активность, но все исследованные вещества оказались малоактивными, за исключением соединения **8ж**, которое проявило слабое антибактериальное действие относительно золотистого стафилококка.

Сорок восемь веществ были протестированы на противовоспалительную активность, большинство из них проявило достоверный эффект, превосходящий активность нимесулида или на уровне с ним. Сорок два соединения были испытаны на анальгетическую активность; некоторые проявили эффект на уровне препаратов сравнения – нимесулида (методика «уксусные корчи») или диклофенака натрия (методика «горячая пластинка»). Наиболее перспективные препараты были найдены среди представителей **2**, **5**, **6**, и **8** рядов соединений: это исходные гидразоны, амиды и замещенные пирролы.

**Выводы** (стр. 143) сформулированы четко и полностью отражают полученные результаты. В заключении автор предлагает для дальнейших углубленных испытаний два соединения: (Z)-4-оксо-2-{2-[2-(2-фениламино)бензоил]гидразинилиден}-4-(*para*-толил)бутановая кислота (**2в**), обладающая противовоспалительной и анальгетической активностью, и (Z)-этил-2-амино-5-(3,3-диметил-4-оксобутилиден)-4-оксо-1-(2-фениламинобензамидо)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (**8а**), обладающий цитотоксической, анальгетической и противовоспалительной активностью.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. По существу выполненной работы замечаний нет. Диссертация и автореферат построены логично, изложены хорошим научным стилем, легко читаются, аккуратно оформлены, почти не содержат опечаток.

Основные результаты Кизимовой И.А. полностью опубликованы в шести статьях в журналах, определенных ВАК; они также доложены в виде тезисов на 10 международных, всероссийских и региональных научных конференциях в Перми, Новосибирске и Харькове.

### **Замечания**

1. Не могу согласиться с утверждением, что автором «впервые показано, что 5-замещенные 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-

дигидро-2,3-фурандионов вступают во взаимодействие с первичными и вторичными аминами только в присутствии катализатора – триэтиламина» (страница 4 автореферата). Сам факт, что раскрытие цикла 3-R-имино-2,3-2,3-дигидро-фуран-2,3-диона спиртами идет только в присутствии триэтиламина, был впервые отмечен Рубцовым А.Е. и Шипиловских С.А. в статье 2015 года (стр. 19 диссертации, литобзор, ссылка 27 из списка литературы) и в диссертации С.А. Шипиловских, ссылка 37). Применительно к производным 3-гидразино-2,3-дигидро-фуран-2,3-диона такой катализ описан в кандидатской диссертации М.А. Киселева 2018 года (ссылка 56 из списка литературы).

2. Стр. 5: гидразид N-арилантраниловой кислоты не является структурным фрагментом нестероидных противовоспалительных лекарственных средств типа мефенаминовой (мефенамовой) кислоты. Если быть точным, таковым фрагментом является N-арилантраниловая кислота.

3. На стр. 15 в схеме 10 опечатка в формуле интермедиата D.

4. Стр. 15-16. Аминотиофена нет в схеме 12, есть 2-амино-3-этоксикарбонил-бензотиофен.

5. Стр. 59. Сумма всех таутомерных форм соединения **4в** составляет 70% (должна быть равна 100%).

6. На стр. 84 приведена картинка рентгеноструктурного анализа соединения **7т**, из которой видно, что это вещество кристаллизуется в виде моногидрата (т.е. с одной молекулой воды). В то же время в таблице 15 на стр. 86 это вещество представлено (брутто-формула) в безводной форме. Прошу разъяснить это несоответствие. Кстати, в статье (ЖОХ, 2019, № 12, С. 1820-1828) у этого вещества указана т.пл. 138-140, а в диссертации – 140-142 °С. Попутно хочу заметить, что и другие амиды могут существовать в виде гидратов. Это не так редко встречается. Между тем в диссертации не представлено данных элементного анализа, по которым можно было бы судить о наличии воды в кристаллах.

7. Стр. 152, 153. Ссылки 60 и 68 в списке литературы дублируются.

Эти замечания не имеют принципиального характера и не влияют на высокую оценку диссертационной работы в целом.

Диссертационная работа **Кизимовой Ирины Анатольевны** на тему «Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с нуклеофильными реагентами» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для химии

гетероциклических соединений ряда фуранона и пиррола. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Кизимовой И.А. отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», а ее автор – Кизимова Ирина Анатольевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

**Глушков Владимир Александрович**

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия,  
доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия,  
старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений ИТХ УрО РАН (лаборатория № 8).  
e-mail оппонента: glusha55@gmail.com  
тел. (342)-237-82-66, 8-982-252-08-79.

Глушков Владимир Александрович

5 ноября 2020 г.

Согласен на размещение своих персональных данных в документах диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)  
614068, г. Пермь, ул. академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.  Г. В. Чернова  
5 ноября 2020 г.

