

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета Д 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. Злотина С. Г. (председатель), д.х.н., проф. Веселовского В. В., д.х.н. Баранина С. В., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации Жилина Егора Сергеевича «Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуруксанов и мезоионных соединений» (научный руководитель – д.х.н., Ферштат Л. Л.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, установила:

Диссертационная работа Жилина Е. С. «Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуруксанов и мезоионных соединений» вносит весомый вклад в развитие органической химии и посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность темы. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной органической и медицинской химии. Гетероциклические соединения находят применение в разнообразных областях науки и техники, таких как фармакология, агрохимия, наука о материалах, электроника, молекулярная биология. Одним из направлений развития органической и медицинской химии является поиск новых соединений, обладающих различными видами фармакологической активности. В последние годы в ряду гетероциклов существенное внимание обращено на азот-кислородные системы, обладающие способностью выделять оксид азота (II) в физиологических условиях. За открытие роли NO как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине в 1998 году, что послужило толчком к лавинообразному развитию химии NO-доноров.

Направленная генерация NO в конкретных областях живых организмов с помощью лекарственных препаратов – экзогенных доноров NO – является основополагающим началом разработок синтетических методов по конструированию соединений с заданными характеристиками NO-донорной способности. Использование таких фармакологически активных соединений в живых системах позволяет более тщательно контролировать эффекты действия NO в определенных биологических процессах. Так, например, резкое повышение локальной концентрации NO в организме способно существенно изменять тонус сосудов за счет проявления сосудорасширяющей активности. Хорошим примером

направленного использования экзогенных доноров NO может служить антипролиферативное действие терапевтических агентов на их основе, селективно ингибирующее развитие некоторых клеточных линий рака человека. Кроме того, продолжительное поддержание необходимой концентрации NO в локальном участке организма с помощью различных структурно разнородных доноров оксида азота (II) способно препятствовать агрегации тромбоцитов, понижая тем самым риск возникновения тромбозов вен и артерий.

К числу известных гетероциклических структур, обладающих NO-донорной активностью, относятся 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны), 1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олаты (азасидноны) и 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминиды (сиднонимины), характеризующиеся различной скоростью выделения NO и возможностью их использования как альтернатив известному препарату нитроглицерину ввиду отсутствия развития нитратной толерантности. Разработка новых методов синтеза и функционализации вышеупомянутых классов гетероциклических соединений однозначно позволит расширить область их применения в качестве экзогенных источников NO. Тем не менее, применявшийся ранее в медицинской химии подход, основанный на синтезе только одного гетероциклического NO-донорного фрагмента с заданными заместителями, может иметь ряд недостатков, поскольку принципиальный механизм высвобождения оксида азота (II) остается неизменным. В связи с этим, одним из перспективных направлений в данной области является разработка методов синтеза новых гибридных соединений, содержащих в своей структуре различные NO-донорные фрагменты. Подробное изучение фармакологического профиля двойных NO-донорных соединений позволит определить взаимозависимость механизмов NO-донорной способности включенных в структуру фрагментов молекулы, различие скорости высвобождения NO из них друг относительно друга, что в перспективе приведет к систематизации знаний биологического действия NO на организм вместе с непосредственным развитием доступных лекарственных средств для терапии различных заболеваний. Поэтому разработка стратегий синтеза возможных комбинаций фуроксанов, азасиднонов и сиднониминов в одной молекуле с последующим изучением NO-донорного профиля этих соединений представляет значительный научный и практический интерес.

Цель работы. Целью настоящей диссертационной работы является разработка новых методов синтеза гетероциклических NO-донорных соединений на основе фуроксанового, азасиднонового и сиднониминового циклов.

В ходе исследования предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Разработать метод синтеза гибридных структур, включающих фуроксановый и азасидноновый NO-донорные гетероциклы, на основе трансформации функциональных производных фуроксанов;
2. Исследовать фотопереклюкающую способность серии арилазофуроксанов в условиях облучения видимым светом и оценить влияние структурных факторов на склонность к фотопереключению и NO-донорные свойства;
3. Разработать методы синтеза гибридных структур, включающих фуроксановый и сиднониминовый NO-донорные фрагменты, на основе трансформации функциональных производных обоих типов гетероциклов;
4. Определить NO-донорную способность и исследовать антиагрегантную активность синтезированных соединений.

Научная новизна работы. В ходе выполнения работы разработаны новые методы синтеза ряда гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанового, азасиднонового и сиднониминового циклов, а также различных гибридных гетероциклических систем на их основе.

Разработан новый одореакторный метод синтеза фуроксанилазасиднонов, а также родственных им фуразановых аналогов, на основе каскадных трансформаций доступных амино-1,2,5-оксадиазолов.

Предложен новый метод конструирования сиднониминового цикла, основанный на использовании NOBF_4 в качестве ключевого реагента для нитрозирования α -аминоацетонитрилов. С применением данного метода были получены различные гибридные соединения, содержащие фуроксановый и сиднониминовый фрагменты, связанные друг с другом через N3, C4 и N6 положения сиднониминов.

Обнаружена и исследована способность арилазо-1,2,5-оксадиазолов претерпевать обратимую фотоиндуцируемую изомеризацию $\text{N}=\text{N}$ связи с достижением точки фотостационарного состояния (установления постоянного соотношения *E*- и *Z*-изомеров).

Практическая значимость. Созданы и успешно реализованы удобные синтетические стратегии конструирования фармакологически ориентированных гибридных NO-донорных соединений: фуроксанилазасидноны, линкер-связанные N3-замещенные фуроксанилсиднонимины, N6-фуроксаноилсиднонимины и C4-замещенные фуроксанилсиднонимины.

Проведено систематическое исследование NO-донорной способности всех синтезированных соединений, в результате чего выявлены соединения-лидеры, которые могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве потенциальных терапевтических агентов.

Впервые обнаружено влияние конфигурации N=N связи в арилазофуроксанах на их NO-донорную способность, демонстрирующее увеличение высвобождаемых количеств оксида азота (II) из *Z*-изомеров относительно *E*-изомеров, что представляет интерес для фотофармакологии.

Выявлена высокая антиагрегантная активность ряда фуроксанилазасиднонов и показано, что данные соединения обладают селективным механизмом действия в отношении аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов.

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработка метода синтеза (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов на основе каскадных трансформаций amino-1,2,5-оксадиазолов.
2. Фотоиндуцируемая изомеризация (*E*)-арлазо-1,2,5-оксадиазолов под действием видимого света с обратной термической конверсией (*Z*)-изомеров.
3. Синтез ранее неизвестных, структурно разнородных гибридных гетероциклических систем, содержащих фрагменты фуроксана и сидномина, связанные напрямую или посредством различных линкеров.
4. Систематическое исследование NO-донорной способности библиотек синтезированных гетероциклических соединений по методу Грисса.
5. Антиагрегантная активность *in vitro* (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов, обладающих селективным механизмом действия в отношении аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на 21st European Symposium on Organic Chemistry (Vienna, Austria, 2019), International Conference «Catalysis and Organic Synthesis» (Moscow, Russia, 2019), Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (Москва, 2019), VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «Kost-2021» (Сочи, 2021). Отдельные части диссертационной работы выполнены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-33-20030), а также в рамках проекта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение с Институтом органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН № 075-15-2020-803).

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены

данными спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{19}F , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза и функционализации гетероциклических NO-доноров на основе 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов, 1,2,3,4-окса триазол-5-онов и 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание работы**. Соискатель имеет 25 публикаций, в том числе 10 публикаций по теме диссертации. Из них **4 статьи в рецензируемых журналах, включенных в международные базы данных Web of Science и Scopus** и 6 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, комиссия заключила, что по актуальности, объему и новизне полученных результатов диссертационная работа Жилина Е. С. **«Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанов и мезоионных соединений»** соответствует критериям пунктов 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Жилина Е. С. к защите на диссертационном совете ИОХ РАН Д 24.1.092.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Аверина Е. Б., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; д.х.н., проф. Щекотихин А. Е., Федеральное государственное бюджетное образовательное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им.

Г. Ф. Гаузе») и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Жилина Е. С. «Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуруксанов и мезоионных соединений» принято 13 апреля 2022 года на заседании диссертационного совета Д 24.1.092.01.

Д.х.н., проф. Злотин С. Г.

Д.х.н., проф. Веселовский В. В.

Д.х.н. Баранин С. В..

Подписи д.х.н., проф. Злотина С. Г., д.х.н., проф. Веселовского В. В., д.х.н. Баранина С. В. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

Коршевец И.К.

13 апреля 2022 г.

