

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета Д 002.222.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. Злотин С. Г. (председатель), д.х.н., проф. Ракитин О. А., д.х.н., проф. Петросян В. А., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации Ферштата Леонида Леонидовича «Гетарилфуроксаны: методология синтеза и конструирование новых фармакологически активных и высокоэнергетических систем» (научный консультант – д.х.н., проф. Махова Н. Н.), доложенную на Ученом совете ИОХ РАН 26 сентября 2019 года (протокол №7) и представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, установила:

Диссертационная работа Ферштата Л. Л. «Гетарилфуроксаны: методология синтеза и конструирование новых фармакологически активных и высокоэнергетических систем» вносит весомый вклад в развитие органической химии и посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес. Предложенное Ферштатом Л. Л. новое научное направление в химии азот-кислородных систем открывает широкие возможности для получения разнообразных фармакологически активных и высокоэнергетических структур на основе фуроксанов.

Актуальность работы. Один из векторов развития органической химии в XXI веке направлен на создание новых передовых материалов с оптимальными свойствами. Однако, несмотря на значительные достижения современного органического синтеза, процессы сборки отдельных синтетических блоков, входящих в состав перспективных материалов, зачастую многостадийны и сопряжены со значительными экспериментальными трудностями, что в результате приводит к колоссальному увеличению время-, энерго- и трудозатрат. Поэтому совершенствование существующих концепций органического синтеза, а также разработка новых методологий селективных трансформаций функционализированных молекул должны стать фундаментом конструирования молекулярных систем различных степеней сложности, включая фармакологически активные и энергоемкие соединения. Особое значение в развитии данного направления исследований имеют производные различных азотсодержащих гетероциклов, которые могут являться компонентами фармацевтических препаратов или энергоемких составов. В рамках данной работы объединение высокоэнергетической и фармакологической направленности для реализации технологий двойного назначения достигнуто на примере комбинации структурно разнородных азотсодержащих гетероциклических фрагментов с 1,2,5-оксадиазол-2-оксидным (фуроксановым) циклом. Фуроксаны относятся к уникальному классу гетероциклических соединений, которые одновременно могут служить эффективными донорами оксида азота (NO), проявляя широкий спектр фармакологической активности, и обладать комплексом ценных энергоемких свойств.

Среди лекарственных препаратов, внедренных к настоящему времени в клиническую практику, важное значение имеют NO-доноры – вещества из класса азот-

кислородных систем, способные высвободить в организме человека оксид азота (II) (NO). NO играет мультимодальную роль в организме и является одним из необходимых и универсальных регуляторов клеточного метаболизма, оказывая ключевое воздействие на разнообразные физиологические процессы. Благодаря этому, многие NO-донорные вещества обладают широким спектром фармакологической активности, воздействуя практически на все системы жизнеобеспечения человека. Однако внедренные на данный момент в медицинскую практику NO-донорные препараты обладают рядом недостатков. Длительное их применение приводит к развитию толерантности и проявлению побочных эффектов, связанных с резкой вазодилатацией (сильные головные боли, гипотензия). Поэтому поиск новых селективных NO-доноров, обладающих оптимальной скоростью генерации оксида азота и широким спектром действия, остается **актуальным**.

Наряду с поиском новых методов синтеза фармакологически активных соединений, не менее важным направлением исследований в области органической химии является создание новых высокоэнергетических материалов на основе азот-кислородных систем. Перспективные энергоемкие материалы должны обладать комплексом прикладных свойств, включающих высокую плотность, высокую энтальпию образования, положительный кислородный баланс, высокие скорость и давление детонации. Однако чрезвычайно высокие значения перечисленных параметров неизбежно приводят к экстремальной чувствительности высокоэнергетических соединений к механическим воздействиям, что, в свою очередь, влечет за собой ограничение их применимости. Поэтому поиск оптимального баланса между физико-химическими характеристиками взрывчатых веществ и допустимой чувствительностью к механическим воздействиям сохраняет высокую **актуальность**. Важно отметить, что среди известных гетероциклов производные фуроксанов обладают уникальным комплексом свойств для их потенциального применения в качестве высокоэнергетических материалов, включая наличие двух «активных» атомов кислорода в цикле, высокую плотность, высокую энтальпию образования и низкую летучесть. Поэтому объединение в одной молекуле фуроксанового цикла и других азотсодержащих гетероциклических фрагментов является перспективным направлением в создании новых высокоэнергетических материалов.

Научная новизна. В работе решена важная научно-прикладная проблема – предложена тандемная методология конструирования гетарилфуроксанов, включающая предварительную функционализацию фуроксанового цикла с последующим введением полученных функциональных производных в дальнейшие одно- и двухстадийные трансформации. Это новое направление в химии азот-кислородных систем открывает широкие возможности для получения разнообразных фармакологически активных и высокоэнергетических структур на основе фуроксанов.

Разработаны полностью региоселективные методы конструирования 3- и 4-нитрофуроксанов из доступных ациклических предшественников – альдоксимов и 2-замещенных акриловых кислот.

Предложены регио- и хемоселективные подходы к восстановлению изомерных 3- и 4-нитрофуроксанов, приводящие к образованию 3-аминофуразанов и 4-аминофуроксанов, соответственно.

Реализованы общие методы синтеза азидо-, гидроксо-, гетарилсульфанил- и гетарилоксифуроксанов на основе реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах под действием различных гетероатомных нуклеофилов.

Предложен метод синтеза неизвестных ранее (1*H*-1,2,3-триазалил)фуроксанов посредством региоселективного [3+2]-циклоприсоединения азидофуроксанов к ацетиленам в среде ионных жидкостей или к енолят-анионам β-дикарбонильных соединений, генерированных в условиях органокатализа.

Изучена склонность 4-гидроксифуроксанов к прототропной таутомерии и обнаружена их амбидентность в реакции метилирования, что открыло путь к синтезу ранее неизвестных производных фуроксанов – *N*-метилфуроксан-4-онов.

Посредством цикловерсии динитрофуроксана при катализе ионными жидкостями предложен способ генерации нитроформонитрилоксида, циклоприсоединение которого к различным диполярфилам служит новым, общим методом синтеза 3-нитроазолов.

Изучена реакционная способность слабонуклеофильных амино-1,2,5-оксадиазолов в реакции диазотирования. Предложен простой метод синтеза и выделения в свободном виде ранее недоступных (1,2,5-оксадиазалил)диазониевых солей, последующее азосочетание которых с электродонорными аренами и СН-кислотами привело к разработке общего метода синтеза азосоединений и гидразонов, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл.

Продемонстрирован синтетический потенциал цианфуроксанов в синтезе структурно диверсифицированных гетарилфуроксанов, включающих тетразольный, 1,2,4-триазольный, 1,2,4-триазиновый, пиридиновый, 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазольный циклы в своем составе.

Разработан регио- и диастереоселективный метод синтеза ранее неизвестных (изоксазолил)- и (изоксазолинил)фуроксанов на основе одnoreакторной последовательности нитрования исходных (фуроксанил)альдоксимов с последующим термолизом образующихся нитроловых кислот и дальнейшим [3+2]-циклоприсоединением генерированных нитрилоксидов к различным диполярфилам.

Предложены полностью региоселективные методы конструирования тиазолил- и (1,3,4-тиадиазинил)фуроксанов на основе гетероциклизаций бромацетилфуроксанов с тиосемикарбазидом и тиокарбогидразидом. Разработана серия подходов к структурной диверсификации (тиазолил)фуроксанового каркаса, что привело к получению обширной серии фармакологически ориентированных гетероциклических систем, включающих дополнительные фармакофорные фрагменты гидразона, пиразола и тиазола[2,3-*c*][1,2,4]триазола.

Практическая значимость работы. Разработаны эффективные, высоко региоселективные, малостадийные и универсальные методы синтеза ранее недоступных полиядерных гетероциклических систем, объединяющих в своем составе фуроксановый цикл со структурно разнородными азотсодержащими гетероциклическими фрагментами (1,2,3- и 1,2,4-триазольным, 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазольным, 1,2,4-триазиновым, пиридиновым, тетрагидроизохинолиновым, тиазольным, изоксазольным, 1,3,4-тиадиазинным).

Изучен широкий спектр фармакологической активности серии синтезированных гетарилфуроксанов, включая NO-донорную, антипролиферативную, апоптоз-индуцирующую и антиагрегантную активности. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие высокую антипролиферативную активность в отношении клеточных линий рака человека или обладающие селективным механизмом действия в качестве ингибиторов агрегации тромбоцитов. Обнаружена корреляция между высокой NO-донорной способностью и цитотоксической активностью гетарилфуроксанов.

Синтезированы высокоэнергетические производные гетарилфуроксанов, содержащих фуразановый и тетразольный циклы и дополнительные эксплозофорные группы. Полученные структуры обладают различным комплексом свойств, включая высокое содержание кислорода и азота и широкий диапазон чувствительности к механическим воздействиям (от иницирующих до практически нечувствительных), что определяет возможную область их потенциального применения в качестве компонентов ракетных топлив и различных энергоемких составов.

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 ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N в том числе с применением двумерных гомо- и гетероядерных корреляций $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}\text{gNOESY}$, $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}\text{HSQC}$, $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}\text{HMBC}$ и $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}\text{HMBC}$, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа. Использованы 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 определении направления исследований, проведении экспериментов, обработке, интерпретации и обобщении результатов. Все выводы работы основаны на результатах, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Под руководством автора по теме данной работы подготовлены и защищены четыре дипломных работы.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание работы**. Соискатель имеет 120 публикаций, в том числе 77 публикаций по теме диссертации. Из них **34 статьи (в том числе 5 обзоров) в рецензируемых журналах, включенных в международные базы данных Web of Science и Scopus, 1 патент РФ** и 42 тезиса на всероссийских и международных конференциях (в том числе 18 устных и приглашенных докладов).

Исходя из вышеизложенного, комиссия заключила, что по актуальности, объему и новизне полученных результатов диссертационная работа Ферштата Л. Л. **«Гетарилфуроксаны: методология синтеза и конструирование новых фармакологически активных и высокоэнергетических систем»** 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 Ферштата Л. Л. к защите на диссертационном совете ИОХ РАН Д 002.222.01 по присуждению ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Ненайденко В. Г., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; д.х.н., проф. Красавин М. Ю., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; д.х.н. Перекалин Д. С., Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите докторской диссертации Ферштата Л. Л. «Гетарилфуроксаны: методология синтеза и конструирование новых фармакологически активных и высокоэнергетических систем» принято 19 февраля 2020 года на заседании диссертационного совета Д002.222.01.

Д.х.н., проф. Злотин С.Г.

Д.х.н., проф. Ракитин О.А.

Д.х.н., проф. Петросян В.А.

Подписи д.х.н., проф. С. Г. Злотина, д.х.н., проф. Ракитина О.А., д.х.н., проф. Петросяна В.А. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



Коршевец И.К.

19 февраля 2020 г.