

## ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Ляпустина Даниила Николаевича «**6-НИТРО-4,7-ДИГИДРОАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНЫ. НОВЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Современный уровень развития химической науки, в частности органического синтеза, направленного на создание новых лекарственных средств, требует, наряду с сочетанием молекулярного моделирования и корректных методов прогнозирования биоактивности и генерации оригинальных синтетических подходов к ключевым фармакофорным структурам с высокой степенью функционализации.

Несомненно, к приоритетным из привилегированных скаффолдов можно отнести азолазины, являющиеся изостерами природных пуриновых азотистых оснований. В связи с этим представленная диссертация является своевременно выполненным исследованием, поскольку посвящена именно созданию новых методов получения полизамещенных азола[1,5-а]пиримидинов и, что особенно важно в свете истории успехов екатеринбургской химической школы, имеющих нитрогруппу в положении 6.

Диссертация Ляпустина Д.Н., на мой взгляд, по своей структуре не отличается от общепринятой для диссертаций по органической химии схемы построения: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение. Диссертационная работа выполнена на 139 листах (12 шрифт) машинописного текста, содержит 9 таблиц, 19 рисунков, 54 схемы и список литературы 217 наименований, очень хорошо оформленный.

Представленный литературный обзор достаточно объемный и, кстати, уже опубликованный. Этому разделу работы хотелось бы пожелать большей критичности. Здесь рассмотрены вопросы, связанные с синтезом являющейся предметом диссертационного исследования гетероциклической матрицы и аспектами реакционной способности высокополяризованных алкенов, содержащих нитрогруппу. Из литературного обзора следует вывод об их высоком синтетическом потенциале и применимости в синтезе ключевой гетероциклической системы – 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидина.

Следующий раздел диссертации, обсуждение полученных результатов, включает пять глав. Первая, и это отправная точка работы, – разработка многокомпонентного метода синтеза 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов, ставшего идеологической основой дальнейших исследований.

Далее начинается систематическая реализация выбранной стратегии достижения поставленной цели. Автор пытается выяснить механистические особенности обнаруженного превращения, изучает реакционные закономерности в условиях катализа кислотами Льюиса и Бренстеда. На основе выделения тетрафторбората морфолина из реакционной смеси делает вполне обоснованный вывод о возможности участия ацетиленового интермедиата на ключевой стадии процесса. Здесь автором получены 5-фенил-4,5,6,7-тетрагидроазоло[1,5-а]пиримидины и обнаружена их интересная перегруппировка в замещенные 7-фенил-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидины.

Затем в работе исследуются особенности алкилирования полученных дигидроазолопиримидинов как модельной реакции возможного образования N-гликозидов в живых системах. Завершающим этапом синтетической части диссертации стало изучение окислительных превращений 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов, причем эта часть работы сопровождалась квантовохимическими расчетами и данными вольтамперометрии.

Заключительная глава обсуждения результатов посвящена достаточно детальному изучению возможной противоопухолевой активности синтезированных соединений на нескольких экспериментальных моделях.

Последующий раздел – тщательно оформленная экспериментальная часть, в которой автор приводит методики синтеза полученных соединений и испытаний их биологических свойств. Она отражает опыт работы диссертанта, который владеет навыками препаративного органического синтеза, широким спектром современных аналитических методов. Все это требует высокой квалификации и завидного экспериментального мастерства.

Достоверность и обоснованность полученных результатов обусловлены использованием современных экспериментальных и расчетных методов. При исследовании автором широко использовались самые современные физико-химические методы, в том числе ЯМР-спектроскопия и РСА.

Практическая значимость полученных в работе результатов очевидна и заключается в том, что разработаны методологические основы создания новых высокоэффективных и селективных противоопухолевых препаратов. Получены очень интересные молекулы, дальнейшее изучение биологических свойств которых несомненно принесет результаты.

Выводы, сделанные диссертантом, обоснованы и соответствуют экспериментальным данным.

Основное содержание диссертации опубликовано в ведущих мировых изданиях по профилю работы (на 01.06.23 г. уже 36 цитирований в Scopus, H<sub>I</sub>=4). Проведена апробация работы на представительных научных конференциях и симпозиумах.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Диссертация оставляет целостное впечатление логически построенной и завершенной работы, неплохо написана, однако чувствуется некоторая приверженность «англицизмам». Легко читается.

Материал диссертационной работы соответствует п.п. 1, 2 и 7 паспорта специальности научных работников 1.4.3 – органическая химия.

Замечания по работе:

1. Обозначенная цель практически совпадает с названием.
2. Название п.п. 2.5 и 2.5.2. диссертации разное в оглавлении и в обсуждении результатов (с.77, с.80).
3. Логичным было бы использование активированного диена в качестве ловушки ацетиленового интермедиата (с.61) для подтверждения предложенного маршрута реакции.
4. Не представляется очевидным путь замещения морфолинового фрагмента на гидроксигруппу (с.63-64, соединения **26b**, **26b'**, **26d**) при проведении реакции в уксусной кислоте.
5. Не обозначен диастереомерный состав соединений **26**. Из данных экспериментальной части для **26a,c,d** – единственный диастереоизомер, **26b**, **26b'** – два (двойной набор сигналов ЯМР, кстати, для них нет данных ИК и элементного анализа), для **26d** - снова один диастереомер. Удивляет у них химсдвиг протона гидроксигруппы при третичном углероде – 7,5 м.д.!
6. По схеме 19 (с.76). Представляется более вероятным не двойная миграция атома водорода **50** - **51** – **52**, а еще один акт одноэлектронного переноса в **50** (его указанная на схеме структура под вопросом) до карбокатиона с последующей миграцией протона.
7. Есть ошибки, автор не всегда «дружит» с общепринятой терминологией и номенклатурой, например: сукциналдегид (с.39), тиометанол (с.44), конфигурация фенильного кольца (с.52), межфазный переносчик (с.47), квантовохимический эксперимент, теоретические особенности, аминокислота окислялась до карбоновой кислоты (с.23), реакция Анри названа реакцией Кневенагеля (с.64) и т.п..

Однако указанные замечания носят частный характер и не влияют на общее положительное впечатление от диссертации.

Оценивая работу в целом, можно смело заключить, что по актуальности поставленной задачи, новизне, научному уровню и практической значимости полученных результатов диссертационное исследование «6-Нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидины. Новые пути синтеза, химические свойства, биологическая активность» полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а его автор, Ляпустин Даниил Николаевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия за существенный вклад в развитие химии азотсодержащих гетероциклов.

Заведующий кафедрой органической химии Самарского государственного технического университета, д.х.н., профессор  
(02.00.03 – органическая химия)



Климочкин Юрий Николаевич

02.06.2023 г.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244.

E-mail: [orgchem@samgtu.ru](mailto:orgchem@samgtu.ru)  
8-846-3322122

Подпись Климочкина Ю.Н. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВПО СамГТУ, д.т.н.



Малиновская Ю. А.

2.06.2023г