

ОТЗЫВ

Официального оппонента Сухорукова Алексея Юрьевича на диссертационную работу Ляпустина Даниила Николаевича «6-Нитро-4,7-дигидроазоло [1,5-*a*]пиримидины. Новые пути синтеза, химические свойства, биологическая активность», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 — «Органическая химия».

Нитро-замещенные гетероциклы являются важнейшим классом фармакологически активных соединений. Они активно применяются в медицине в качестве антибиотиков (например, Азитромицин, Метронидазол, Мегазол), антипаразитарных (например, Никлозамид), противоопухолевых (например, Венетоклакс), противотуберкулезных (например, Деламамид) и некоторых других типов лекарственных препаратов. По причине высокой востребованности нитро-замещенных гетероциклов, развитие методологии их синтеза и расширение их структурного разнообразия является **актуальной задачей** для органической и медицинской химии.

Диссертационная работа Ляпустина Д. Н. посвящена созданию подхода к синтезу 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Этот тип нитро-гетероциклов является малоисследованным как в контексте медицинской химии, так и в плане разработанности методов синтеза. При этом сами азоло[1,5-*a*]пиримидины, являясь изостерами пуринов, широко представлены среди применяемых и прототипных лекарственных препаратов. Можно ожидать, что введение нитро-группы в этот гетероциклический каркас может привести к появлению перспективных фармакологических профилей. Однако общие подходы к синтезу нитро-замещенных производных азоло[1,5-*a*]пиримидинов не разработаны и не выглядят очевидными.

В диссертационной работе Ляпустина Д. Н. проблема доступности 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов решена элегантным способом – с помощью новой трехкомпонентной конденсации аминоказолов, β-нитроенаминов и альдегидов. Диссертантом проведено полноценное исследование этого нового превращения – изучены его закономерности, отработаны условия, подобраны катализаторы, изучена субстратная специфичность и предложен механизм. Отдельно следует отметить успешное введение в реакцию формальдегида (генерированного из 1,3,5-триоксана), для чего потребовалось проведение дополнительной оптимизации условий. Формальдегид редко используется как субстрат в модельных исследованиях ввиду его летучести и высокой реакционной способности, подчас отличающейся от обычных алифатических и ароматических альдегидов.

Ляпустиным Д. Н. показаны возможности структурной модификации получаемых 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, а именно алкилирование по атому азота и окислительная ароматизация. При этом он не ограничился лишь исследованиями по синтезу целевых гетероциклов, но и изучил их электронную структуру с привлечением теоретических (расчеты DFT) и экспериментальных методов (ЦВА). Это показывает широкий научный кругозор диссертанта, выходящий за рамки классического органического синтеза.

Все вышеперечисленные результаты характеризуются высокой **научной новизной** и вносят весомый вклад в развитие методологии мульткомпонентного синтеза фармакофорных гетероциклических систем и понимание их реакционной способности.

Практическая ценность работы состоит в том, что разработанный диссертантом метод обеспечивает общий и надежный доступ к библиотеке ранее труднодоступных 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов с большим структурным разнообразием. В сотрудничестве с профильными организациями показано, что полученные продукты ингибируют

ферментативную активность СК2 и жизнеспособность опухолевых клеток. В результате первичных биологических испытаний противораковой активности выявлены перспективные структуры для дальнейшего исследования, а также сделаны некоторые выводы о зависимости структура/активность.

Диссертация Ляпустина Д. Н. построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения (выводов) и списка цитируемой литературы, включающего 217 источников. Материал диссертационной работы изложен на 140 страницах.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи работы, аргументирована ее научная новизна и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Литературный обзор состоит из двух смысловых частей. В первой части рассмотрены немногочисленные известные в литературе превращения, приводящие к 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинам. Из этих данных становится очевидной проблематика синтеза этих гетероциклических соединений. Вторая, более объемная, часть литературного обзора посвящена химии β -амино- и β -тио-замещенных нитроалкенов, с фокусом на их участие в реакциях гетероциклизации. Ознакомление с обзором позволяет лучше понять логику разработки предложенного в работе синтетического подхода. В экспериментальной части подробно описаны методики синтеза, приведены необходимые спектральные, физико-химические характеристики полученных продуктов, подтверждающие их структуру и чистоту, а также дано описание процедур биологических испытаний, квантово-химических расчетов и измерения ЦВА.

По теме диссертации опубликовано 5 научных статей в журналах WoS хорошего уровня, а также представлено 5 докладов на российских научных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации. Представленные в работе **положения и выводы**

обоснованы, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и не вызывают сомнений.

Как и любая диссертация, работа Ляпустина Д. Н. не лишена недостатков, основные из которых перечислены ниже:

- 1) Участие в реакции нитроалкинов, которые, как известно, являются очень нестабильными соединениями, представляется весьма смелой гипотезой (Схема 8, стр. 62). Проводились ли попытки перехвата нитроалкинов с образованием циклоаддуктов (например, с помощью 1,3-диполей или реакционноспособных диенов)? Не рассматривал ли диссертант возможность замещения фрагмента морфолина в соединении **2** на бутанол с образованием β -бутоксинитроалкена, который затем реагирует с азолом?
- 2) Механизм рециклизации продуктов **26** в 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины **6** (Схема 11, стр. 66) через разрыв связи азот-азот пиразола в кислой среде выглядит очень необычным. Есть ли какие-либо экспериментальные подтверждения и литературные прецеденты такого процесса? В качестве альтернативы можно было бы предложить обратимое расщепление более лабильного тетрагидропиримидинового кольца по связям C–N с образованием иминиевого производного нитрокоричного альдегида и аминоксазола и последующую их конденсацию в более стабильный гетероцикл **6**.
- 3) В диссертации имеется неопределённость с конфигурацией C,C-двойной связи в нитроенаминах – на одних схемах они изображены в виде *транс*-, а на других в виде *цис*-изомеров (например, Таблицу 1, Рисунок 8 и Схемы 3-8 в диссертации, а также Схемы 5 и 7 в

автореферате). Как устанавливалась конфигурация двойной связи в нитроенаминах **2** и **22**?

- 4) При обсуждении ЦВА стоило привести значения наблюдаемых ОВР потенциалов, а также подписать их на самих вольтамперограммах. Для структур, изученных методом DFT, стоило привести координаты атомов оптимизированных геометрий и полные энергии. Не вполне понятно, проводился ли вибрационный анализ для оптимизированных геометрий, подтверждающий, что они являются стационарными точками. Для структур, установленных, методом PCA следовало привести структурные параметры или хотя бы CCDC номера общедоступных файлов, содержащих эту информацию.
- 5) В диссертации и автореферате встречаются орфографические ошибки (например, “пиримидинов” на стр. 67), жаргонизмы и неудачные выражения (например, “синтонный способ”, “синтонный подход” на стр. 10, “продемонстрирована фундаментальная возможность трёхкомпонентной реакции” на стр. 52, “пиридиновому *N*-атому азола” на стр. 65), “ $T_{кипп}$ ” на Схеме 7 (стр. 11) в автореферате. В структурах на схемах в обсуждении результатов стоило поставить номера атомов, которые обсуждаются в тексте.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой завершённую мультидисциплинарную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3 — «Органическая химия».

На основании проведенного анализа можно заключить, что по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и объёму полученных результатов диссертационная работа «6-Нитро-4,7-дигидроазоло [1,5-*a*]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 ее автор – Ляпустин Даниил Николаевич – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, доцент

по специальности 1.4.3 – органическая химия,

Заведующий лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№ 9)

Федерального государственного бюджетного учреждения науки “Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук”



Сухоруков Алексей Юрьевич

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон: +7 (499) 135-53-29

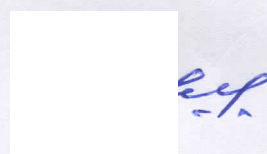
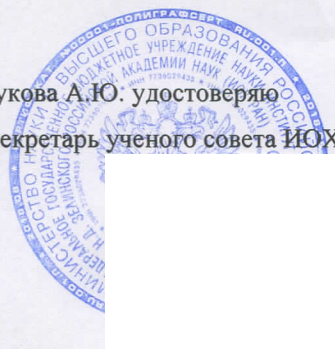
Адрес электронной почты: sukhorukov@ioc.ac.ru

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук”

5 июня 2023 г.

Подпись Сухорукова А.Ю. удостоверяю
К.х.н., ученый секретарь ученого совета ИОХ РАН



Коршевец И. К.