

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
Аксенова Дмитрия Александровича
на диссертационную работу Ляпустина Даниила Николаевича
«6-НИТРО-4,7-ДИГИДРОАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНЫ. НОВЫЕ ПУТИ
СИНТЕЗА, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ» на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. –
Органическая химия

Многие лекарственные препараты основываются на гетероциклических соединениях. Так, нитросодержащие азоло[1,5-*a*]пиримидины являются биологически активными молекулами с широким спектром проявляемого биологического действия. Учитывая это, разработка новых методов синтеза подобных соединений исходя из доступных предшественников и в минимальное число стадий является **актуальной**. Диссертационное исследование Ляпустина Д.Н., посвящено синтезу 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, используя 1-*R*-1-морфолино-2-нитроэтилены, альдегиды и соответствующие 3-аминопиразолы.

Целью диссертационной работы являлась разработка нового метода синтеза 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, исследование их строения, свойств и возможностей практического применения. Достижение данной цели требовало решения различных задач: провести аналитический обзор литературы по способам получения 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов; провести аналитический обзор литературы по химическим свойствам нитросодержащих синтетических эквивалентов (NSE); разработать синтетический подход, включающий возможность получения полизамещенных азоло[1,5-*a*]пиримидинов; исследовать химические, физико-химические и биологические свойства полученных соединений; рассмотреть перспективы использования полученных соединений.

Поставленные Ляпустином Д.Н. задачи были выполнены в полном объеме. Ключом к решению данных задач стало использование мультикомпонентной реакции 1-*R*-1-морфолино-2-нитроэтиленов, альдегидов и соответствующих 3-аминопиразолов, что привело к получению желаемых 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Рецензируемая диссертация имеет следующее классическое построение: введение, литературный обзор, обсуждение собственных результатов, экспериментальная часть и заключение. Работа изложена на 138 страницах текста, список цитируемой литературы включает 217 наименований.

В литературном обзоре представлены подробные сведения об использовании 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, α -амино-нитроалкенов, 1-нитро-2,2-дизамещенный этиленов. Литературный обзор хорошо структурирован и позволяет понимать современное состояние исследований по тематике диссертации.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автором использовались современные методы физико-химического анализа, такие как ^1H , ^{13}C ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ. Диссертационная работа Ляпустина Д.Н. прошла серьезную апробацию. Основное содержание диссертационного исследования отражено в 10 печатных работах, в том числе в 5 статьях в рецензируемых научных журналах и 5 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Среди наиболее ярких научных и практических достижений работы можно отметить: диссертантом был получен ряд новых 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов используя 1-*R*-1-морфолино-2-нитроэтилены, альдегиды и соответствующие 3-аминопиразолы. Также, была показана возможность *N*-алкилирования 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов в присутствии карбоната калия и диметилформамида, с последующим добавлением метилиодида. Также, диссертантом была исследована методика окисления 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Полученные таким образом соединения имеют широкий потенциал для дальнейшей модификации с целью создания лекарственных препаратов; С помощью квантово-химических расчетов было продемонстрировано, что в соединениях с электрондонорным заместителем происходит вовлечение заместителя в распределение электронной плотности, что может оказывать серьезное влияние на направление окисления. По этой причине в данных структурах, предположительно, разрывается ковалентная связь атома С(7) и арильного заместителя, и происходит нестехиометрическое образование побочных продуктов окисления.

Хотелось бы обратить внимание на высокий теоретический и экспериментальный уровень работы. Было проведено множество оптимизаций условий превращений и успешное использование классических реакций.

Диссертационная работа хорошо подготовлена, число имеющихся опечаток не критично, принципиальных замечаний по работе нет. Автору можно адресовать ряд вопросов дискуссионного характера и обратить внимание на некоторые недостатки.

1. В работе имеются опечатки, неудачные выражения, и встречается использование англицизмов, хотя их количество и невелико. Например, на странице 50: «После выдержки реакционной в течение 10 часов массы».
2. В обсуждении результатов диссертант пишет: «Тем не менее, анализ литературы продемонстрировал, что количество методов синтеза таких структур достаточно ограничено, а их синтетических потенциал практически исчерпан» Тогда зачем исследовать данные соединения и разрабатывать новые методы их синтеза?
3. На схеме 8 диссертант утверждает, что образуется нитроацетилен, но так как реакция проводится в бутаноле, который какое-то количество воды, но будет содержать, как и трифторид бора легко обводняется действительно ли реакция протекает с ацетиленом, а не с соответствующим карбонилем. Тем более, что в рисунке 8 показано, что энергетически карбонил более выгодный.
4. На странице 57 при описании полученных соединений: «помимо основного 5-метил-6-нитро-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина 11b образовывался 5-метил-6-нитро-3-бутоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин» явная опечатка, так как название побочного продукта явно не соответствует представленной структуре. Если смотреть экспериментальную часть, то побочное соединение 11a - 6-нитро-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин .

Заключение по диссертационной работе. Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Ляпустиным Д.Н. выполнено оригинальное научное исследование в области разработки новых методов синтеза 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов на основе мультикомпонентной реакции с использованием 1-R-1-морфолино-2-нитроэтиленов, альдегидов и соответствующих 3-аминопиразолов, а также последующая модификация полученных соединений. Результаты диссертационной работы представляют

существенный интерес для исследователей, работающих в междисциплинарных направлениях на стыке органической и медицинской химии.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и объему полученных результатов диссертационная работа «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 ее автор – Ляпустин Даниил Николаевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук

по специальности 1.4.3 – органическая химия,

Доцент кафедры органической химии

Аксенов Дмитрий Александрович

Почтовый адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

Телефон: 8 (8652) 95 68 08

Адрес электронной почты: daksenov@ncfu.ru

Наименование организации: ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», химико-фармацевтический факультет

22.05 2023 г.



ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
Заместитель
Управления
делами СКФУ

Аксенов Д. А.

А. В.