

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ляпустина Даниила Николаевича «**6-Нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины. Новые пути синтеза, химические свойства, биологическая активность**», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Химия азотсодержащих гетероциклических соединений традиционно является объектом исследований ученых на стыке различных дисциплин. Вследствие своего многообразия такие соединения нашли применение в качестве лекарственных препаратов, составляющих оптоэлектроники, высокоэнергетических соединений. Тем не менее, наиболее распространенным мотивом синтеза азаетероциклов является поиск новых низкомолекулярных соединений с актуальной биологической активностью. Одним из таких классов соединений являются азоло[1,5-*a*]пиримидины, являющиеся биоизостерами природных пуринов. В частности, малоисследованной группой этих соединений являются их 6-нитропроизводные. Наличие нитрогруппы не только придает азолопиримидиновой матрице уникальные химические свойства, но и значительным образом изменяет их биологическое действие, нередко оказывающееся решающими в плане активности и токсичности.

По этой причине автор избрал целью своей работы разработку нового метода синтеза 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, а также исследование химических, физико-химических и противоопухолевых свойств полученных соединений. Найденный синтетический подход представляет собой мультикомпонентную реакцию между аминоказолами, морфолинонитроалкенами и альдегидами в условиях катализа кислотами. Уже на этом этапе автор столкнулся с редкими находками: во-первых, на основании практических результатов было сделано предположение, что при катализе кислотами Льюиса морфолинонитроалкены превращаются в редко встречающиеся в литературе нитроалкины; во-вторых, проведение рассматриваемой мультикомпонентной реакции в кислоте Бренстеда приводит к промежуточному образованию тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, претерпевающих в дальнейшем не самую стандартную перегруппировку. Приведенные результаты без сомнений являются достойным вкладом в теоретические представления о химических свойствах рассматриваемых аминонитроалкенов, а также азоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Следует также отметить, что в работе были исследованы и химические свойства ключевых 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, такие как алкилирование и окисление. Безусловно, исследования этих реакций необходимо в контексте

усовершенствования структуры азоло[1,5-*a*]пиримидинов для получения веществ с направленным биологическим действием. Так, на основе модельной реакции алкилирования предполагается дальнейшее прививание к молекуле гликозидных фрагментов, а реакция окисления направлена на получение полностью ароматических соединений, что непосредственно сказывается как на геометрии молекул, так и на их биологическом поведении. Более того, исследование реакции окисления проводилось с привлечением электрохимических и квантово-химических методов, что также говорит о высоких практических и теоретических навыках диссертанта.


Также в работе отмечается, что ряд полученных соединений проявил противоопухолевую активность в отношении кazeин киназы 2, а также цитотоксическое действие на некоторые опухолевые культуры. Значимость подобного результата очевидна, поскольку проявляется практическая сторона синтезированных соединений. Таким образом, можно заключить, что полученные соединения являются перспективными в отношении исследования их противоопухолевых свойств и механизмов внутриклеточного действия. Следует отметить, что по теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным Советом УрФУ и входящих в международные базы *Scopus* и *Web of Science*. Работа апробирована на 5 конференциях различного уровня.

Вопросы и замечания:

- Принимались ли попытки идентификации образующегося нитроалкина какими-нибудь спектральными методами?
- Некоторые исследуемые соединения азолоазинового ряда не исследовались на цитотоксические свойства вследствие их плохой растворимости. Может быть их солевые формы были бы более удобными для проведения такого эксперимента?
- Из текста автореферата не совсем очевидно, чем обосновывается использование триоксана в качестве третьего субстрата для мультикомпонентной реакции.

Несмотря на возникшие вопросы можно заключить, что диссертационная работа Д.Н. Ляпустина по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности научной новизны и практической значимости удовлетворяет всем требованиям, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Ляпустин Даниил Николаевич - заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник отдела химического материаловедения научно-исследовательского института физики и прикладной математики Уральского Федерального Университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина


Коротаев Владислав Юрьевич

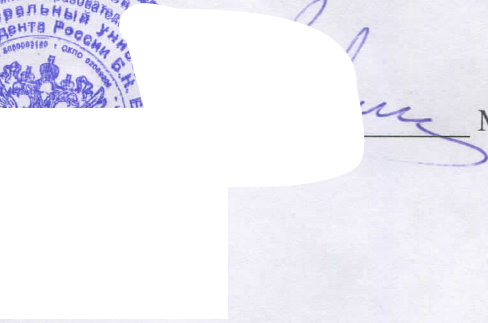
Телефон: 8(343)389-95-97, e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru
620002, г Екатеринбург, ул. Мира, 19

« 13 » июня 2023 г.

Подпись д.х.н. Коротаева В.Ю. удостоверяю:

Ученый секретарь УрФУ




Морозова В.А.