

О Т З Ы В

на автореферат диссертации **ЧЕРЕМНЫХ Кирилла Павловича** «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук в диссертационный совет Д003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова по специальности 02.00.03 – Органическая химия

α,β -Ацетиленовые кетоны как биелектрофилы давно зарекомендовали себя в качестве базовых субстратов для синтеза гетероциклов в реакциях с бинуклеофильными реагентами. Такие реакции являются классическими для синтеза пиразольных, изоксазольных, пиримидиновых структур. Модификация структуры молекул ацетиленовых кетонов путем введения потенциально биологически активного антранилового фрагмента, безусловно, увеличивает вероятность выявления полезных свойств у гетероциклов, синтезируемых на базе таких инонов. Еще большие перспективы открываются при введении в молекулы ацетиленовых кетонов фрагмента дитерпенового антранилатсодержащего алкалоида лаппакотина. В связи с этим работа Черемных Кирилла Павловича, посвященная синтезу пиримидиновых и изоксазольных структур на базе ацетиленовых кетонов, содержащих антранилатный фрагмент, несомненно, представляется актуальной.

Для реализации поставленных целей автором разработаны методы синтеза антранилатсодержащих ацетиленовых кетонов, базирующиеся на реакции Соногаширы метил-5-этинил-*N*-ацетилантранилата с хлорангидридами ароматических и коричных кислот. Для получения лаппакотинсодержащих ацетиленовых кетонов автором применен аналогичный подход, базирующийся на кросс-сочетании 5'-этиниллаппакотината с хлорангидридами ароматических кислот; региоизомерные иноны получены трехкомпонентной реакцией 5'-йодлаппакотината с фенилацетиленом и гексакarbонилмолибдена как источником CO.

Следующим этапом работы явилось получение пиримидинов реакцией исходных ацетиленовых кетонов с амидами и гуанидином (в виде солей). Следует отметить, что в случае кросс-сопряженных енинов образовались только стирилзамещенные пиримидины. Несомненным достоинством данной части работы является разработка встречных одnoreакторных методов синтеза лаппакотинсодержащих пиримидинов из региоизомерных лаппакотинсодержащих инонов (без выделения).

Для синтеза антранилатсодержащих изоксазолов Черемных К.П. использовал реакцию исходных инонов с триметилсилилазидом или азидом натрия. Однако наилучший результат получен при использовании классической реакции ацетиленовых кетонов с гидрохлоридом гидроксиламина. Лаппакотинсодержащие изоксазолы получены по одnoreакторной методике, базирующейся на 5'-этиниллаппакотинате. Следует отметить, что наличие электроноакцепторных заместителей в бензоильном фрагменте *in situ* инона приводит к выделению помимо ароматических изоксазолов соответствующих гидроксиформ, которые легко подвергаются дегидратации при действии паратолуолсульфокислоты (кипячение в бензоле). Причем гидроксидигидроизоксазолы были выделены как единственные продукты реакции при замене основания и растворителя. Автором рассматриваются альтернативные подходы для получения региоселективных антранилатсодержащих 4-галогенизоксазолов.

Полученные в работе пиримидины (19 представителей) были изучены на цитотоксическую активность по отношению к различным видам рака. Оказалось, что наибольшей активностью обладают пиримидины, содержащие дополнительный пиридиновый, пиримидиновый и стирольный фрагмент, а лаппакотинсодержащие пиримидины обладают меньшей активностью, чем антранилатсодержащие аналоги. Проведен докинг в сайт связывания CDK9. С другой стороны, среди лаппакотин-

содержащих пиримидинов найдены соединения-лидеры, обладающие анальгетической активностью.

Вместе с тем, при прочтении автореферата представляется необходимым уточнение механизма формирования изоксазола **73** и тетразола **74** (С. 16, схема 11). Не наблюдалось ли образование бензоилсодержащего триазола в этой реакции? Кроме того, в схемах реакций обнаружено незначительное количество опечаток (С. 11, схема 5 и С. 18, схема 13).

Высказанное замечание и вопрос по рецензируемой работе носят, главным образом, характер пожеланий или дискуссионных вопросов, но не умаляют научную значимость и очевидные достоинства диссертационного исследования.

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Строение соединений подтверждено данными ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Материал диссертационного исследования опубликован в виде 2 статей в рецензируемых журналах (Scopus, WoS) и 6 тезисов конференций всероссийского уровня.

В целом, диссертационная работа «*Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антрацилинов на основе алкининов, полученных в условиях металлокомплексного катализа*» является научно-квалификационной работой, которая по своей актуальности и новизне, уровню решения поставленных задач, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям к кандидатским диссертациям (пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции), а её автор – Черемных Кирилл Павлович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Дата оформления отзыва: 08.09.2020

Декан факультета химии РГПУ им. А. И. Герцена,
доктор химических наук, доцент
(02.00.03 – Органическая химия)

Сергей Валентинович Макаренко

Доцент кафедры органической химии,
кандидат химических наук
(02.00.03 – Органическая химия)

Руслан Измаилович Байчурин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена», 191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48, тел.: 8-812-571-38-00, organic@herzen.spb.ru

РГПУ им. А. И. ГЕРЦЕНА

подпись

удостоверяю

08

09

20

года

Отдел персонала и социальной работы

управления кадров и социальной работы



Ведущий документовед
отдела персонала
и социальной работы
В.В. Рубишник