

Отзыв

об автореферате диссертации **Давыдовой Марии Петровны**

«Новые данные о реакциях нуклеофильного присоединения аминов к α -ацетиленовым кетонам», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа **Давыдовой Марии Петровны** выполнена в актуальной области химии функционализированных ацетиленов, а именно α -ацетиленовых кетонов, широко востребованных реагентов в органической химии, для создания новых поколений биологически активных соединений. Перед диссертанткой стояла довольно сложная задача поиска подходов к синтезу аналогов природного комбретастина А-4 на основе α -этинилкетонов и изучения структурных закономерностей присоединения азотсодержащих нуклеофилов к тройной связи α -инонов. Антимитотический агент комбретастин А4 (СА-4) сравнительно недавно предложен в качестве антивазкулярного средства для противоопухолевой терапии. В настоящее время актуален поиск его новых синтетических аналогов.

α -Ацетиленовые кетоны - эффективные 1,3-биэлектрофилы, которые могут присоединять нуклеофилы с участием одного или двух реакционных центров. М.И. Давыдовой продемонстрированы широкие возможности использования 3,4,5-триметоксифенилзамещенных инонов для синтеза линейных и гетероциклических аналогов комбретастина А-4 с препаративными выходами. Так, в результате хемоселективного присоединения алифатических вторичных аминов (преимущественно гетероциклического ряда) по тройной связи получены соответствующие β -аминоеноны, а при использовании 1,2-N,N-, 1,3-N,N'- или N,O-бинуклеофилов - 5-(арил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-производные пиразола, изоксазола, 2-аминопиримидина с вовлечением обоих реакционных центров субстрата.

Особый интерес вызывает открытие необычной фрагментации активированной тройной связи под действием органических оснований - в реакциях 3-(арил(гетарил))-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она с 1,2-диаминоэтаном и (+)-псевдоэфедрином с образованием арилметилкетонов и 2-замещённых имидазолинов или N-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-4-арил-N-метилбензамидов соответственно. Предложен возможный механизм этой реакции, основанный на расщеплении первоначально образующихся аддуктов Михаэля – β -аминоенонов. Выявлено, что в случае ацетиленовых кетонов,

имеющих сильные донорные заместители при тройной связи, деструкция тройной связи не реализуется.

Несомненным достоинством выполненной работы является изучение реакций нуклеофильного присоединения для широкого ряда ацетиленовых кетонов, содержащих при тройной связи фармакофорные гетероциклические заместители, разнообразных N-нуклеофилов, варьирование соотношения реагентов, позволивших определить закономерности протекания реакций и реализовать синтез перспективных биологически активных соединений.

В качестве замечаний в оформлении автореферата следует отметить: отсутствие обсуждения роли 1,4-диоксана в реализации процесса фрагментации тройной связи ионов (при эквимольном соотношении субстрата и нуклеофила), не отмеченной в среде бензола, толуола или n-бутанола; отсутствие температуры в схемах реакций на стр. 15, 16, 20; неточность выражения «Смесь субстратов 10^{h,i} с эквимольным количеством этилендиамина кипятили в 1,4-диоксане» (стр. 14, абзац 3), позволяющего предполагать конкурентное участие в реакции с нуклеофилом двух субстратов.

В целом диссертанткой выполнено цельное, трудоемкое исследование, в котором развиты оригинальные подходы к направленному синтезу аналогов природного комбретастина А-4. На основании скрининга выявлены соединения, обладающие противовоспалительным, гепатопротекторным и противосудорожным действием.

По актуальности, синтетической и научной значимости полученных результатов, опубликованных в российских и зарубежных журналах, работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Давыдова Мария Петровна**, несомненно, заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заведующая лабораторией
Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН
доктор химических наук, профессор



Медведева А.С.


ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник КПО ИриХ СО РАН
 (Ф.И.О.)
15.12.2014

КАДРОВО-ПРАВОВОЙ ОТДЕЛ
ИриХ СО РАН
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН