

## Отзыв официального оппонента

Доктора химических наук, профессора Аксенова Николая Александровича  
на диссертационную работу Доброквашиной Анастасии Николаевны  
«Синтез и химические трансформации непредельных пиридиниевых солей  
адамантанового ряда»,  
представленную на соискание ученой степени  
кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки)

С момента открытия пенициллина, медицинская химия определяла продолжительность и качество жизни цивилизации. При этом решенные ранее проблемы неизбежно, с течением времени, поднимали приоритет ранее менее значимых задач здравоохранения, что в конечном итоге, позволяет поделить задачи, стоящие перед направлением на старые, не решенные до конца и новые вызовы, появляющиеся в силу естественной эволюции патогенов, приводящих к появлению новых патогенов. Так, долгое время, проблемой долголетия номер один являлись сердечнососудистые заболевания, которые, в целом, являются достаточно предсказуемыми, имеющими плавный профиль развития и, соответственно, преодолимыми. Действительно, в развитых странах, данная проблема постепенно выходит на второй план, постепенно уступая онкологическим заболеваниям в качестве основной причины смертности. Лечение подобных заболеваний во многом индивидуально, а применяемые химиотерапевтические агенты имеют схожий профиль действия, выливающийся в высокую вероятность множественной лекарственной устойчивости, что определяет необходимость наличия целого набора оригинальных агентов, действующих на совершенно различные мишени. С другой стороны, существуют новые вызовы, среди которых можно также обозначить две категории: ранее эффективно излечиваемые заболевания, вроде малярии, туберкулеза и совершенно новые вызовы, такие как вирус Эбола, SARS-CoV-2. В целом, обе приведенные подгруппы

объединяет неизвестность мишени и, эффективно действующих соединений, и, соответственно, сложность предсказания *in-silico*, что во многом диктует необходимость проведения «слепых испытаний», поиска новых фармакофоров, в виду чего крайне важным остается разработка новых, оригинальных синтетических методов, имеющих широкую применимость. Представленная диссертация Доброквашиной А. Н. посвящена разработке таких методов на основе адамантан-содержащих пиридиновых солей, оценке первичной биологической активности против вирусов SARS-CoV-2 и вируса гриппа H1N1, а также, широкого круга линий раковых клеток, что делает выбранную тематику, безусловно, **актуальной и практически значимой**.

Диссертация Доброквашиной А. Н. построена по классической схеме, состоит из списка сокращений, введения, трёх глав, заключения, и списка использованной литературы (229 ссылок), оформленной по ГОСТу. Работа изложена на 246 страницах, содержит 148 схем, 22 рисунков и 9 таблиц. Стоит отдельно отметить, что все графические материалы выполнены очень аккуратно и наглядно, без лишней графики, что облегчает восприятие материала. Текст составлен идеально с грамматической и стилистической точки зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста.

Как это и должно быть, литературный обзор подтверждает **актуальность** тематики. В нем собраны наиболее актуальные данные по реакционной способности винильных и аллильных солей сульфония, сульфоксония, фосфония, пиридиния, обзор имеет четкую структуру с группировкой превращений как по размеру образующегося цикла, особенно в случае солей сульфония, что определяется богатой химией данных структур, так и по типу превращения и типу соответствующей соли. Обзор содержит критическую оценку приведенного материала, в конце дается общая оценка современного состояния, методов, которые были взяты за основу данной работы, подчеркнута актуальность тематики и обоснован выбор объектов исследования.

Обсуждение результатов представляет собой цельное полотно повествования, все элементы которого логически вытекают друг из друга. Прежде всего, показан синтез исходных солей сульфония, фосфония и пиридиния на основе аллильных моно-, ди- и трибромидов, в том числе смешанные фосфониево-пиридиниевые соли. Примечательным, но предсказуемым здесь и далее является стерическое влияние адамантанового фрагмента, определяющего селективность реакций бромирования и отщепления пиридина, фосфина либо брома, показанного далее. Дальнейшее повествование затрагивает весьма интересное превращение *N*-алкилированныхстирил пиримидинов, протекающее через перегруппировку и приводящее к 2-циклопропилпиримидинам. Реакция протекает с невысоким выходом, хорошей или высокой диастереоселективностью и имеет высокий потенциал развития с вероятным включением ряда других субстратов. Окисление пиридиниевых солей в еще большей мере раскрывает потенциал представленной системы реагентов, в зависимости от окислителя, позволяющая получить целый набор недоступных другими методами адамантан содержащих альдегидов. Аналогично, диверсификацию пути протекания процесса показали и реакции восстановления, чувствительные как к восстановителю, так и к субстрату. Далее исследовались реакции Дильса-Альдера на широком круге субстратов, практически во всех случаях происходило отщепление пиримидина с ароматизацией или без таковой, что позволило получить широкий круг карбо- и гетероциклических соединений. Дальнейшее развитие показывает перициклические реакции с 1,3-дипольное присоединение солей 3-гидроксипиридиния.

Заключительный этап посвящен исследованию биологической активности различных профилей: противораковой, противовирусной и антибактериальной. Во всех случаях был использован препарат сравнения, изучен индекс селективности, что является важной частью работы, часто игнорируемой в исследованиях. Исследована зависимость структура-биологическая активность, наиболее перспективной оказалась активность

соединения **28a** против линии НЕК293Т, однако, мы получены важные результаты на моделях вируса Н1N1 и кишечной палочки.

Основные положения диссертационной работы изложены в 3 авторитетных рецензируемых научных изданиях, еще одна работа принята к печати, а также представлены на большом числе ведущих всероссийских конференций. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в **высокой новизне и практической значимости** работы.

В ходе работы осуществлена тщательная оптимизация условий протекания представленных в работе реакций, позволяющих не только добиться наилучшего выхода, но и несет в себе большое количество информации о механизме реакции. Также, выводы подкреплены расчетными методами и контрольными экспериментами. Экспериментальная часть содержит набор самых современных инструментов, актуальных для данного исследования, таких как  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения. Качество данных в равной степени с набором использованного инструментария не **оставляет сомнений в выводах сделанных в работе.**

Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Доброквашиной А. Н. имеются некоторые замечания и вопросы:

1) В работе присутствуют некоторые опечатки:

Стр. 22: Схема 1.1.1.11. Вероятно, стоило зашифровать  $\text{CH}_2\text{R}$  в R, поскольку в правой части метилен теряется.

Стр. 31: «Винилсульфониевые соли оказались универсальными билдинг-блоками, позволяющие синтезировать широкий спектр циклических соединений»

Стр. 46, схема 1.3.1.: приведен ретросинтетический анализ получения хинолизиниевых солей, однако использованы стрелки для прямых реакций.

Стр. 54: «..получался лишь в качестве незначительном количестве.»

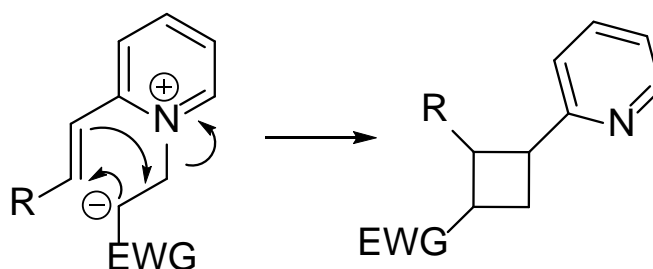
Стр. 71 Схема 1.6.10. потерян азот в соединении **270**

Стр. 88. Схема 2.1.7. соединение **11a** ошибочно названо **14a**

2) Возможно ли объединение синтеза исходных дипиридилиевых солей с реакциями [4+2] циклоприсоединения в каскад превращений? Вероятно, нагревание дибромида Z-1 с пиридином и диенофилом в ацетонитриле может дать аналогичные продукты реакции Дильса-Альдера.

3) Схема 2.2.2.8. Продукт **31c** имеет относительно низкий выход, но, при этом, рекордную диастереоселективность образования. Возможно ли, что второй диастереомер является нестабильным, что снижает выход и повышает селективность процесса?

4) Механизм показанный для образования циклопропанов на схеме 2.2.2.5 действительно убедителен. Тем не менее, пробовали ли вы расширить круг исходных соединений? Мне представляется, что субстратами может выступать широкий круг 1-алкил-2-винилпиридинов, причем, первоначальная нуклеофильная атака может исходить не от  $\alpha$ -положения, а от более удаленных по отношению к пиридиновому азоту. Таким образом возможно получить, например, 4-членные циклы.



5) В работе получено множество ранее неизвестных соединений. С чем связан выбор объектов для биологических испытаний?

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорей, отражают интерес к работе Доброквашиной Анастасии Николаевны «Синтез и химические трансформации непредельных пиридиновых солей адамантанового ряда», которая по актуальности, новизне, научной и

практической значимости, полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической и медицинской химии, а именно: исследования реакционной способности непредельных пиридиновых солей и их применения для направленного синтеза широкого круга карбо- и гетероциклических соединений, содержащих адамантовый фрагмент. Автор работы, Доброквашина Анастасия Николаевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент,

Доктор химических наук по специальности 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия, профессор, Заведующий кафедрой органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович

12.02.2026



ПОДПИСЬ  
ДОСТОВЕРНО

Заведующий кафедрой  
Управления  
делами СКФУ

Контактные данные:

Тел.: 8(8652)33-08-56

E-mail: [naksenov@ncfu.ru](mailto:naksenov@ncfu.ru)

Адрес официального места работы:

355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

Логачева А. В.