

**ОТЗЫВ официального оппонента
на (о) диссертацию(и) на соискание ученой степени
кандидата химических наук Шибанова Дмитрия Евгеньевича
на тему: «[4+2]-Циклоприсоединение к 5-метиленимидазолонам
в синтезе спироциклических производных»
по специальности 1.4.3 – Органическая химия**

Актуальность работы. Представленная на оппонирование работа является классическим исследованием по созданию методов синтеза низкомолекулярных органических соединений с потенциальной биологической активностью. Малые молекулы в значительно меньшей мере подвергаются деградации и метаболизму в условиях организма по сравнению с их высокомолекулярными аналогами. Ключевым синтетическим инструментом в данной работе является реакция Дильса-Альдера с диенофилами, содержащими экзоциклическую двойную связь. Получаемые таким путём спироаддукты, производные гидантоина и тиогидантоина обладают ограниченной конформационной подвижностью, что позволяет зафиксировать функциональные группы спироцикла в положениях, необходимых для взаимодействия с целевыми субстратами. Полученные в результате такого взаимодействия спироциклические соединения содержат несколько карбо- и гетероциклических фармакофорных фрагментов и имеют жёсткую структуру, что важно для прочного связывания с биологическими мишенями. Актуальность работы не вызывает сомнения, что подтверждается публикациями диссертационного материала в высокорейтинговых изданиях по органической химии.

Структура работы. Работа состоит из шести частей: введения, обзора литературы на тему «Циклические метилиденовые соединения в реакциях Дильса-Альдера», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 193 листах машинописного текста, содержит 118 схему, 17 рисунков и 39 таблиц. Список цитируемой литературы включает 201 наименование.

Литературный обзор составляет 40 страниц, содержит 134 ссылки, 56 схем и 23 таблицы. 29 источников литературы ссылаются на работы, опубликованные не ранее 2010 г. Использование в реакциях Дильса-Альдера диенофилов с экзоциклической двойной связью позволяет вводить в молекулу спиросочленённые фрагменты, что ограничивает конформационную подвижность синтезируемых соединений и может приводить к росту биологической активности за счет правильно подобранной ориентации заместителей в пространстве. В обзоре рассмотрены реакции Дильса-Альдера диенофилов с различными по электронным свойствам функциональными группами. Подробно рассмотрены реакции Дильса-Альдера диенов с диенофилами, содержащими экзоциклическую двойную связь: неактивированные циклоалкены; производные 2-метилендигидрофурана, 2-метилендигидропирана и протоанемонина; циклические производные ацеталей кетена, 2-метиленкетонов, 2-метилен-1,3-дикетоны; изатинилидены, α,β -непредельные иминиевые ионы. Показано, что реакции циклических диенов с несимметричными донорными, акцепторными (метиленкетоны) и донорно-акцепторными диенофилами (метиленовые производные оксазолидиндионов и гидантоинов) характеризуются высокой диастереоселективностью; в случае использования хиральных диенофилов возможен энантиоселективный синтез аддуктов [4+2]-циклоприсоединения. варьирование субстратов и условий реакций позволяют тонко настраивать стерические и электронные свойства создаваемых спиросочленённых фрагментов в молекуле, давая возможность применять реакции диенового синтеза с циклическими метиленовыми производными в синтезе природных соединений и их аналогов.

Обсуждение результатов изложено на 61 странице. Целью работы являлась разработка синтетических подходов к новым классам спироциклических производных гидантоина и тиогидантоина с использованием реакции Дильса-Альдера и последующих модификаций синтезируемых молекул, а также исследование цитотоксичности полученных соединений. Исследование было направлено на решение отдельных задач:

- 1) синтез исходных диенофилов.
- 2) изучение реакций метиленимидазолонов с диенами:
 - циклическими,
 - ациклическими (симметричными и несимметричными),
 - пятичленными гетероциклами.
- 3) изучение превращений продуктов [4+2]-циклоприсоединения:
 - реакции алкилирования и ацилирования,
 - реакции с различными 1,3-диполями,
 - реакции с пероксопроизводными,
 - реакции с электрофильными агентами.
- 4) биологическое тестирование синтезированных соединений.

Было синтезировано 25 исходных диенофилов, причем 22 из них впервые. Автор использовал классические методы органической химии. Были задействованы реакции конденсации, нитрозирования, восстановительного аминирования, реакция Манниха, алкилирования, ацилирования, десульфирования, гидролиза и пр. Разработаны ряд оригинальных методик. Получены 5-метиленгидантоины, 5-метилендитиогидантоины, N(1)-замещённые гидантоины, моно- и дигалоген производные 5-метиленгидантоинов, иминомидазолоны.

Установлено, что реакции циклических диенов (циклопентадиена и 1,3-циклогексадиена) и 5-метиленимидазолонов протекают с образованием спироциклических систем с преимущественным образованием *экзо*-продуктов. Для введения в реакцию менее активных диенов (1,3-циклогексадиена, 2,3-диметилбутадиена, изопрена) необходимо использовать кислоты Льюиса. Полученные спироциклические гидантоины и тиогидантоины могут быть легко проалкилированы или проацилированы. При этом тиогидантоины алкилируются в мягких условиях исключительно по атому серы.

Значительную и наиболее интересную (по мнению рецензента) часть диссертационного исследования занимают изучение синтетических трансформаций продуктов реакции Дильса-Альдера. Осуществлено систематическое исследование взаимодействия спироциклических имидазолонов с различными 1,3-диполями: нитрилоксидами, нитрилиминами и азидами. Синтетически удобным способом генерации нитрилоксидов и нитрилиминов является дегидрогалогенирование соответствующих N-гидроксимоил- и гидразонилгалогенидов, однако образующиеся *in situ* диполи склонны к димеризации. Безусловным украшением диссертационного исследования стала разработка метода генерации нитрилиминов и нитрилоксидов *in situ* путем диффузионного смешивания третичного амина с N-гидроксимоил- и гидразонилгалогенидами соответственно. В случае диффузии за небольшой промежуток времени в реакцию вводится очень малое количество амина; это приводит к образованию следовых количеств нестабильного диполя, который мгновенно вступает в реакцию с алкеном. В случае прикапывания количество амина изменяется скачкообразно, что приводит к одновременному образованию большого количества молекул диполя, которые помимо основной реакции [3+2]-циклоприсоединения димеризуются.

Также дисертантом были изучены реакции эпоксидирования продуктов реакции Дильса-Альдера (спироциклических имидазолонов) перексопроизводными и реакции с электрофильными агентами. Установлены стереохимические особенности процессов.

Некоторые из полученных спироциклических имидазолонов были протестированы на цитотоксичность с помощью стандартного МТТ-теста. Цитотоксичность оценивали с использованием клеточных линий различной этиологии: рака молочной железы MCF7, карциномы легкого человека A549, нераковой клеточной линии эмбриональной почки человека HEK293T и клеточной линии нераковых фибробластов легкого VA13. Обнаружена цитотоксическая активность от низкой до умеренной. Ряд синтезированных

имидазолонов был протестирован на антибактериальную активность против штаммов *E.coli* BW25113 DTC-pDualrep2 с нормальной клеточной стенкой и *E.coli* BW25113 LPTD-pDualrep2 с поврежденной клеточной стенкой. Исследованные соединения практически не обладают антибактериальной активностью.

В диссертационном исследовании особо следует отметить применение методов ЯМР для идентификации получаемых соединений и в особенности смесей изомеров. Используя комплекс методов двумерного ЯМР, распознаны и идентифицированы сложные смеси каркасных структур, соотнесены сигналы каждого изомера.

Экспериментальная часть составляет 67 страниц. В ней подробно описаны методики синтеза, используемая приборная база, а также подробные характеристики всех синтезированных соединений.

Содержание оппонируемой диссертации соответствует специальности 1.4.3. «Органическая химия», а именно следующим ее направлениям: развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, выделение и очистка новых соединений, исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. Каким образом кислота Льюиса активирует взаимодействие менее активных диенов (1,3-циклогексадиена, 2,3-диметилбутадиена, изопрена, фуранов и тиофенов) в реакциях с диенофилами (разделы 3.2.2-3.2.5)?

Чем обусловлен выбор конкретно трех кислот Льюиса? Почему не проведен мониторинг более широкой панели кислот? Ведь даже в литературном обзоре диссертант указывает на успешное применение в реакциях [2+4] циклоприсоединения трифлатов меди и лантаноидов, хлорида олова (IV).

2. Раздел 3.2.5. (стр.70-71). Почему электронные свойства ароматических диенов так критично влияют на ход реакции, особенно в случае 2-

метилфурана и 2-метилтиофена, когда протекает присоединение по Михаэлю и α -амидоалкилирование соответственно?

3. Раздел 3.3.1.3. С чем связан тот факт, что спироциклические продукты присоединения нитрилиминов к тиогидантоинам (схема 38) устойчивы в отличие от продуктов присоединения нитрилоксидов (схема 37), которые превращаются в гидантоины.
4. Раздел 3.3.1.3. (стр. 88). Почему точная конфигурация структур **157-159** не была установлена при помощи рентгеноструктурного анализа?
5. Биологические исследования. Любые параметры, полученные при биологических исследованиях необходимо сравнивать с параметрами действия референс-препаратов, полученных в тех же условиях. Диссертанту следовало провести биологические тесты хотя бы на одном из известных антибиотиков, например, на ванкомицине. Иначе, полученные данные малоинформативны.
6. Опечатки. Несмотря на значительный объем диссертационной работы, опечаток практически не встречается. Вот некоторые найденные оппонентом:
 - Стр. 32, после схемы 36. «... исходных соединений» пропущен пробел.
 - Стр. 76, схема 29. Неправильно написана аббревиатура N-хлорсукцинимид. Вместо NSC нужно NCS.
 - В ряде ссылок неверно указаны сокращения журналов, есть опечатки, журнал дублируется или отсутствует. Ссылки 12, 19, 39, 110, 127, 135, 136, 150, 162, 176 (не дописано название публикации), 191.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия (по химическим

наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Шибанов Дмитрий Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
заместитель директора по научной работе
ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук»

Верещагин Анатолий Николаевич

« 5 » июня 2023

Контактные данные:

тел.: +7 (499) 137-13-53, e-mail: vereshchagin@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47,

Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук

Тел.: + 7 (499) 137-29-44; e-mail: secretary@ioc.ac.ru

Подпись Верещагина А.Н. ЗАВЕРЯЮ

кандидат химических наук

Ученый секретарь ФГ

Зелинского Российск

Коршевец Ирина Ко

т органической химии имени Н.Д.

« 5 » июня 2023