

ОТЗЫВ

Официального оппонента Фесты Алексея Алексеевича на диссертационную работу Новоторцева Владимира Константиновича

«Синтез спиropyроизводных селеногидантоинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – органическая химия и 1.4.8 – химия элементарорганических соединений.

Несовершенство существующих противораковых средств, а также резистентность опухолей к терапии определяют необходимость в поиске новых цитотоксических веществ. Спиropy-сочлененные с индолиноновым циклом гидантоины и тиогидантоины зарекомендовали себя как интересные вещества для дальнейшего изучения цитотоксических свойств. Для модуляции биологических свойств молекулярной системы часто используется биоизостерическая замена, позволяющая улучшить свойства, сохранив активность. Замена серы на селен относится к такому типу замен и вызывает интерес современных химиков, таким образом, развитие методологии синтеза селен-содержащих органических соединений является **актуальной задачей**. В представленной работе разработан ряд подходов к синтезу новых спиropy-сочлененных селено(тио)гидантоинов с помощью реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. **Научная новизна** исследования заключается в создании методов синтеза новых селеногидантоинов (в особенности, метилиденселеногидантоинов) и систематическом их изучении в реакциях с различными диполями. **Практическая значимость** работы состоит в разработке эффективных методов синтеза селен-содержащих соединений и изучении их цитотоксических и прооксидантных свойств.

Материал диссертации изложен на 172 страницах машинописного текста и состоит из шести разделов, включая введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение и список цитируемой литературы. Диссертационная работа содержит 156 схем, 29 рисунков, 17 таблиц. Список литературы включает 165 наименований.

Представленные в диссертационной работе результаты в полной мере отражены и в автореферате.

Литературный обзор диссертации посвящен получению селеноамидов, селенокарбаматов, изоселеноцианатов, селеномочевин и селеногидантоинов, а также их использованию в органическом синтезе. Обзор хорошо написан и структурирован, его прочтение формирует общее представление проблематики, содержит все релевантные ссылки и является исчерпывающим в исследуемой области.

На первом этапе работы диссертантом были синтезированы необходимые селенсодержащие диполярофилы: 5-бензилиден-, 5-индолинилиден-, и 5-метиленселеногидантоины. Необходимо отметить, что в синтезе 5-метиленселеногидантоинов из изоселеноцианата и серина диссертант столкнулся со сложностями, с которыми успешно справился.

Далее, полученные диполярофилы вводились в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными диполями. Так, были реализованы трехкомпонентные превращения 5-бензилиденселеногидантоинов с саркозином и изатином, приводившие к диастереоселективному получению диспироиндолинонов.

Реакции 5-индолинилиденселеногидантоинов с саркозином и параформом проводились при кипячении в толуоле и приводили к диастереоселективному образованию диспироиндолинонов с изомерным расположением атома азота.

Сложности в выделении N(1)-незамещенных 5-метиленселеногидантоинов удалось преодолеть с помощью их генерации и использования в реакции с саркозином и изатином без очистки. Выходы реакций не превышали 30%. Использование N(1)-бензил-5-метиленселеногидантоинов позволило получать соответствующие спиро-сочлененные индолиноны с выходами вплоть до 86%. В этом случае образовывалась смесь диастереомеров с диастереомерным соотношением от 1:1.5 до 1:25. Стоит отметить, что для соединения 103 диастереомеры были разделены и их структура была установлена методом РСА.

В следующей части работы проводилось изучение взаимодействия 5-метиленселеногидантоинов с другими диполями. Удалось получить продукты циклоприсоединения 5-метиленселеногидантоинов с нитрилинами (генерируемыми из гидразоноилхлоридов). Помимо присоединения по двойной связи C=C, протекало также и присоединение по связи C=Se, что открыло возможности к получению продуктов последовательного присоединения различных диполей.

Взаимодействие N(1)-незамещенных 5-метиленселеногидантоинов с азометининами проводилось в ДМСО при комнатной температуре - целевые спиро-сочлененные производные были получены с невысокими выходами и диастереоселективностью. N-Бензилированные производные вводились в реакцию в ДМСО при 60°C и давали продукты как с более высокими выходами, так и более диастереоселективно (дг вплоть до 10:1).

В заключительной части работы приводятся данные исследования цитотоксической и прооксидантной активности ряда синтезированных соединений. Обнаружено, что селен-замещенные производные имеют близкую активность к серным и кислородным аналогам.

Обоснованность положений, выносимых на защиту, в полной мере обусловлена текстом обсуждения результатов.

Полученные соединения охарактеризованы спектром физико-химических методов, трактовка экспериментальных данных не вызывает сомнений. Структуры ключевых соединений определены методом РСА.

Полученные в работе результаты представляют интерес для широкой аудитории, обладают высокой актуальностью, научной новизной и практической значимостью. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, индексируемых базами WoS/Scopus. В целом, диссертация написана на высоком уровне, что говорит об авторе, как о сложившемся ученом и компетентном химике.

Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.3 – Органическая химия по направлениям (1) Выделение и очистка новых соединений, (10) Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений, а также 1.4.8 – Химия

элементоорганических соединений по направлениям (2) Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений, (6) Выявление закономерностей типа «структура – свойство»

Несмотря на высокое качество диссертационной работы, возникли следующие вопросы и замечания:

1. При синтезе исходных селеногидантоинов 5-19 было обнаружено, что добавление DMAP в каталитических количествах позволяет повысить выходы целевых соединений. Такой эффект в работе не комментируется. С чем связано улучшение выходов?
2. Механизмы на схемах 123 и 127 для образования селеногидантоинов включают стадию протонирования с помощью H^+ . Такая запись некорректна, так как реакция проводится в спиртовом растворе щелочи. В качестве источника протона лучше указать молекулу спирта.
3. Диспироиндолиноны 65-72 получены с широким разбросом выходов, хотя имеют минимальные структурные различия. Например, соединение 67, содержащее этокси-группу, выделено с выходом 61%, а соединение 70, имеющее метокси-группу, получено с выходом 14%. С чем связаны такие различия в выходах?
4. При описании спектров ЯМР на ядрах ^{13}C необходимо помечать сигналы повышенной интенсивности (2C), иначе складывается впечатление, что перечислены не все сигналы.
5. Для ряда соединений (например, 86-92; 94-98; и т.д.) отсутствуют спектры ЯМР ^{13}C . Если соединения были описаны ранее и не требуют углеродного спектра, необходимо указывать ссылку на литературный источник. В случае, если не удалось зарегистрировать углеродный спектр в силу низкой растворимости вещества, это также следует уточнить в экспериментальной части.

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 специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.8 – Химия элементоорганических соединений (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 химических наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, **соискатель Новоторцев Владимир Константинович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – «Органическая химия» и 1.4.8 – «Химия элементоорганических соединений».**

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,
старший преподаватель кафедры органической химии
Российского университета дружбы народов

Феста А.А.

Подпись Фесты А.А. удостоверяю
доктор исторических наук, профессор
ученый секретарь ученого совета
Российского университета дружбы народов

Курылев К.П.

Контактные данные:

Тел.: +7 (495) 955-39-32

E-mail: festa_aa@pfur.ru

Специальность, по которой официальным
оппонентом защищена диссертация
1.4.3 – «органическая химия».

Адрес официального места работы:

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6