

ОТЗЫВ

официального оппонента Щекотихина Андрея Егоровича
о диссертационной работе **Шибанова Дмитрия Евгеньевича**

«[4+2]-Циклоприсоединение к 5-метиленимидазолонам в синтезе спироциклических производных»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3 – Органическая химия

Актуальность работы. Хорошо известно, что реакции Дильса-Альдера являются эффективным и атом-экономичным методом синтеза органических соединений, протекают без образования дополнительных низкомолекулярных продуктов и в ряде случаев с образованием соединений, проявляющих различные типы биологической активности. Получаемые в результате реакции Дильса-Альдера с экзоциклическими метиленовыми производными имидазолонов спироциклические соединения обладают ограниченной конформационной подвижностью, что позволяет зафиксировать функциональные группы спироцикла в положениях, необходимых для взаимодействия с целевыми субстратами. Кроме того, аддукты реакции [4+2]-циклоприсоединения могут быть легко подвергнуты дальнейшим модификациям по образующейся кратной С=C связи, что расширяет круг получаемых спиросочленённых продуктов. Поэтому задачи, поставленные в работе Д.Е. Шибанова, – разработка синтетических подходов к новым классам спироциклических производных гидантоина и тиогидантоина с использованием реакции Дильса-Альдера и последующих модификаций синтезируемых молекул, являются актуальными и имеющими важное практическое значение.

Общая структура работы. Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из шести разделов: введения, обзора литературы на тему «Циклические метиленовые соединения в реакциях Дильса-Альдера», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 193 листах, содержит 118 схем, 17 рисунков, 39 таблиц. Список цитируемой литературы включает 201 наименование. В целом, для экспериментальных работ, выполненных по органической химии, такую структуру диссертации можно считать оптимальной.

Обзор литературы (Глава 2) достаточно объемный (40 стр.) и содержит все необходимые данные, относящиеся к тематике исследования. В обзоре хорошо проанализированы особенности, трудности и ограничения, возникающие при проведении реакций диенового синтеза с циклическими метиленовыми производными. В конце обзора сделан логичный вывод о том, что взаимодействие циклических метиленовых

производных с диенами является эффективным способом создания спироциклических структур, протекает обычно регио- и стерео-селективно, что находит применение в синтезе природных соединений и их аналогов. При этом по сравнению с три- и тетразамещёнными производными, соединения с экзоциклической связью $C=CH_2$ являются более активными в реакциях циклоприсоединения за счёт стерической доступности двойной связи. Вместе с этим, нестабильность некоторых 1,1-дизамещённых производных приводит к синтетическим трудностям получения исходных диенофилов и может налагать ряд ограничений на проведение реакций с диенами. Обзор удачно иллюстрирован и подготавливает читателя к последующему обсуждению собственных экспериментальных результатов.

Центральная часть работы – Обсуждение результатов (Глава 3) – логично начинается с упоминания предыдущих работ научной группы соискателя по изучению реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к метидиленимидазолонovým субстратам, а также формулировки общего плана предстоящего экспериментального исследования. В разделе 3.1 описан синтез исходных диенофилов, который сам по себе являлся отдельной задачей, в ходе решения которой были разработаны удобные синтетические методы получения диенофилов с N(1)-замещёнными и незамещёнными имидазолонowymi фрагментами с экзоциклической ди-, три- и тетразамещённой двойной связью, которые далее были исследованы в реакциях с различными диенами, что описано в разделе 3.2. При этом для каждого выбранного диена условия реакции оказались различными, и их пришлось подбирать индивидуально.

Третья часть Обсуждения результатов (раздел 3.3) посвящена синтетическим трансформациям полученных продуктов реакции Дильса-Альдера. Были исследованы реакции [3+2]-циклоприсоединения по кратным связям спироимидазолонов, в результате которых могут быть получены спироциклические гидантоины и тиогидантоины с различными фармакофорными гетероциклическими фрагментами. В качестве 1,3-диполей были изучены нитрилоксиды, нитрилимины, азиды, азометилимины, азометилилиды и нитрилилиды. В ходе этих исследований впервые был предложен простой и удобный метод генерации реакционных 1,3-диполей путем диффузионного смешивания третичного амина с N-гидроксимоил- и гидразонилалогенидами. Предложенная методика очень удобна в синтетическом исполнении, не требует использования специализированного оборудования, и потенциально может быть расширена на другие органические реакции, протекающие через дегидрогалогенирование.

Далее в работе описано взаимодействие спироциклических гидантоинов с электрофильными агентами. В результате была продемонстрирована возможность модификации дизамещённой двойной $C=C$ связи аддуктов реакций

[4+2]-циклоприсоединения под действием различных электрофильных реагентов с образованием оксазинанонов с высокими выходами.

Обсуждение результатов работы Д.Е. Шибанова завершается изучением цитотоксической и антибактериальной активности ряда синтезированных полициклических производных. Большинство тестируемых соединений проявляли низкую цитотоксичность ко всем тестируемым клеточным линиям.

В экспериментальной части диссертации (Глава 4) приведены все необходимые данные для синтеза целевых соединений, так что при желании они могут быть надёжно воспроизведены. Представленные синтезы полученных в работе полициклических спиропроизводных имидазолонов потребовали высокого экспериментального мастерства соискателя. Особо хочется отметить большое количество впервые описанных, достаточно сложных по строению соединений (около 200!), причем для всех приведены спектры ЯМР ^1H и ^{13}C .

В целом работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например, различных вариантов спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурного анализа. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а приведенные публикации (индексируемые в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ) подтверждают высокий уровень новизны и значимости полученных результатов. **Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.**

Рецензируемая работа лишена серьезных недостатков. Тем не менее, можно сделать ряд критических замечаний по тексту диссертации и задать автору ряд вопросов, не носящих принципиального характера.

1. Были ли предприняты попытки разделения «неразделимых» смесей изомеров 145 и 146? Помимо хроматографических или других способов для разделения изомеров, известно также, что проведение реакции в присутствии ионов металлов (например, меди или рутения), может повысить региоселективность циклоприсоединения. Был или опробован какой-то из физико-химических или химических подходов для получения индивидуальных изомеров 145 и 146?
2. Автором предложен эффективный способ проведения реакций при диффузионном смешении реагентом, однако отсутствие ряда деталей в приведенной экспериментальной процедуре затрудняет воспроизведение разработанной методики. Так, в экспериментальной части указано, что реакционную «виалу закрывали стеклянной пробкой с отверстиями». Очевидно, что скорость реакции и

выход продуктов при диффузионном смешении будет существенно зависеть от количества и размера отверстий в реакционном сосуде, а также температуры.

3. Было ли исследовано, насколько отличается результат реакции при диффузионном смешении и прибавлении амина не в чистой форме, а в виде раствора (с использованием растворителя, применяемого в реакции)? В том числе при разных концентрациях амина в прибавляемом растворе.
4. Большинство описанных реакций Дильс-Альдера, описанных автором, проводились с использованием хлороформа в качестве растворителя. В случае получения спиро-соединений, в данных обзора литературы (таблицы 1,2,3,8,11,15,19 и т.д.) уделено значительное внимание тому, что растворитель (а иногда его отсутствие) влияет на выход продукта. Проводились ли подобные исследования? Если нет, почему в качестве растворителя был выбран именно хлороформ?
5. В большинстве экспериментов, представленных в таблице 8 обсуждения результатов, выход **144a** составляет 94-100%. При этом выход определялся по данным ^1H -ЯМР спектров реакционной смеси, и разброс в 3-5% может быть связан с погрешностью измерения, пробоподготовки и т.д. Какова была цель проведения такого количества экспериментов?
6. Автором указано, что производное **24** (Схема 12 обсуждения результатов) получено по описанному в литературе методу. В оригинальной методике реакция проводится при микроволновой активации, а на приведенной в тексте диссертации схеме указано только кипячение (хотя и указано, что продукт синтезирован ранее описанным способом). Поэтому неясно по какой методике было получено производное **24**. Если отказались от использования микроволнового излучения, то почему? Был ли при этом достаточен выход соединения **24** в 20%?
7. По какому принципу были отобраны соединения для тестирования цитотоксических свойств? В том числе, для чего проводили малопоказательное тестирование неразделимых смесей изомеров (**104a+104b**, **145a+146a**)? Использовались ли препараты сравнения при тестировании как цитотоксических, так и антибактериальных свойств? Если да, то почему результаты по ним не приведены в экспериментальной части?
8. В экспериментальной части работы полностью отсутствуют важные характеристические константы (такие как T пл. и хроматографическая подвижность) для большого количества полученных автором новых соединений.

9. В работе имеется небольшое количество ошибок и опечаток. Так, в схеме 10 обзора литературы имеется ошибка в расположении кислорода фуранового цикла соединения 38b. В правой части таблицы 5 обзора литературы допущена ошибка в нумерации соединений (58b и 59b).

Работа Шибанова Д.Е. представляет интерес для исследователей, работающих в различных областях органической химии и тонком органическом синтезе. **Все исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии.** Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия, критериям, определенным в пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете 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

Профессор РАН, доктор химических наук,
директор

Андрей Егорович Щекотихин

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по
изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Га
зав. Лабораторией химической трансформации
антибиотиков

25.05.2023

119021, г. Москва, Большая Пироговская ул., 11
Тел. +7 499 246-99-80
e-mail: shchekotikhin@mail.ru

Подпись д.х.н. А.Е. Щекотих
Ученый секретарь, к.х.н.
ФГБНУ "Научно-исследовате
изысканию новых антибиотиков

Ольга Валерьевна Кисиль