

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук
Шибанова Дмитрия Евгеньевича
на тему: «[4+2]-Циклоприсоединение к 5-метиленимидазолону в синтезе
спироциклических производных»
по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Актуальность работы.

В связи с все возрастающей необходимостью создания биологически активных препаратов направленного действия стремительно возрастает интерес к разработке синтетических стратегий для построения конформационно закрепленных молекул, имеющих преимущества при координации с биологической мишенью. Эта задача не перестает быть актуальной для многих смежных областей: медицины, биологии, химии. Одному из перспективных подходов к созданию каркасных структурных фрагментов в низкомолекулярных органических соединениях – реакциям циклоприсоединения и посвящена представленная диссертационная работа Шибанова Д.Е. В данном исследовании разработан метод синтеза спироциклических соединений на основе реакции Дильса-Альдера между диенами различного структурного типа и диенофилами, содержащими экзоциклическую кратную связь. Полученные спироаддукты помимо ограничения конформационной подвижности обладают перспективным синтетическим потенциалом с точки зрения функционализации молекулы по двойной связи за счет реакций присоединения и окисления. В результате показана возможность создания на основе таких спироаддуктов соединений, содержащих несколько карбо- и гетероциклических фармакофорных фрагментов и имеющих жёсткую структуру, что важно для прочного связывания с биологическими мишенями. Поэтому актуальность данного исследования и обоснованность поставленной задачи не вызывает сомнения.

Общая структура работы. Работа состоит из шести разделов: 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 схем, 17 рисунков, 39 таблиц. Список цитируемой литературы включает 201 наименование.

Обсуждению полученных в данном исследовании результатов предшествует литературный обзор, посвященный анализу особенностей реакции циклоприсоединения для алкенов с экзоциклической двойной связью и относящихся к разным структурным классам.

В процессе выполнения работы автором разработаны препаративные методики реакции Дильса-Альдера имидазолонов, содержащими экзоциклическую двойную связь с простыми диенами, показана возможность дальнейшей модификации структур получаемых спиросочленённых гидантоинов и тиогидантоинов с помощью реакций с нитрилоксидами, нитрилиминами, азидами и пероксокислотами, разработан новый метод диффузионного смешивания реагентов для проведения реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, позволяющий подавить нежелательные процессы димеризации высокореакционных 1,3-диполей, предложен метод синтеза полициклических гидантоинов реакциями конформационно ограниченных N(1)-замещённых имидазолонов с электрофильными агентами различной природы. На основании разработанных синтетических методов были синтезированы серии неописанных ранее спироциклических соединений, содержащих разнообразные функциональные группы. В результате анализа структур продуктов реакций циклоприсоединения автором обосновано делается вывод о стереоселективном протекании процессов циклоприсоединения к экзоциклической кратной связи в условиях, разработанных в данном исследовании.

Экспериментальная часть представленной работы является очень объемной в ней представлены описания синтеза как предшественников целевых соединений, так и неописанных ранее 96 индивидуальных веществ и около 40 изомерных смесей. Все новые соединения описаны с помощью всех необходимых физико-химических методов, данные тщательно проанализированы и доказательство структуры не вызывает сомнений. При выполнении эксперимента использованы все необходимые приемы анализа протекания процессов, выделения и очистки соединений, такие как методы хроматографии, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения.

Строение всех полученных соединений доказано с помощью всех современных физико-химических методов. Интерпретация спектральных данных проведена на должном уровне и свидетельствует о высокой квалификации Шибанова Д.Е. в области владения физико-химическими методами установления структуры органических соединений.

Таким образом, подытоживая результаты объемного синтетического эксперимента, можно заключить, что выбранная стратегия создания новых спироциклических структур оказалась верной и поставленная в работе задача успешно решена.

Научная новизна

В данном исследовании выявлены закономерности, отражающие зависимость скорости и стереоселективности процессов [4+2] циклоприсоединения от пространственной структуры и природы заместителей в диенофилах, показана возможность эффективной функционализации сложных спироциклических структур с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

Некоторые нарекания вызывает подача материала в литературном обзоре. Анализ списка литературы свидетельствует о преобладании ссылок, относящихся к 80-м и 90-м годам прошлого столетия, и меньшая часть анализируемой литературы затрагивает современный период. Из обзора неясно – в последние годы эти исследования не развивались совсем или они не представляют существенного интереса. В тексте представленной диссертации имеются опечатки и стилистические неточности, что скорее всего связано с большим объемом исследования. Помимо технических опечаток присутствуют ошибки в номенклатуре соединений, например, лактоны названы кетонами, и в экспериментальной части на стр. 111 явно перепутаны данные масс-спектра для соединения 6.

Все перечисленные замечания не умаляют значимости данного исследования.

В целом диссертационная работа представляет собой многоплановое, завершённое исследование. Его основные результаты опубликованы в международных рецензируемых изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом МГУ. Результаты работы прошли апробацию на научных Всероссийских конференциях.

Диссертационная работа отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия, 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 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:

кандидат химических наук,
доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза
Химического факультета
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова

Подругина Татьяна Александровна

подпись



06.06.2023



Контактные данные:

тел.: +7 (495) 939-52-47, e-mail: podrugina@chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3,

МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет

Тел.: +7 (495) 939-35-71; e-mail: chemistryofmsu@yandex.ru

Подпись

доцента кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза
Химического факультета ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова

Подругиной Т.А.

удостоверяю: