

О Т З Ы В

официального оппонента Ворожцова Николая Игоревича
на диссертационную работу **Юсупова Ильдара Рустемовича**
**«Полифункциональные производные спирогетероциклических
систем: синтез и биологические свойства»**, представленную на
соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальностям: 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия

Диссертационное исследование Юсупова И.Р. посвящено решению важной задачи современной органической и медицинской химии – разработке универсального подхода и непосредственно синтезу насыщенных азот- и кислородсодержащих спироциклических соединений. В работе описано получение производных 8-оксаспиро[5.6]додекана, 7-оксаспиро[4.6]ундекана и 8-азаспиро[5.6]додекана. Ключевыми особенностями таких спиросоединений является возможность функционализации каждого цикла; контролируемое конформационное поведение спирогетероциклического каркаса. Целью данной работы являлся поиск эффективных подходов к синтезу новых, уникальных насыщенных азот- и кислородсодержащих спиросоединений, основанных на достижениях современной органической химии, демонстрация возможности функционализации новых спиросоединений с целью их использования для нужд органической и медицинской химии. Таким образом, представленное исследование следует считать **актуальным**.

Объем и структура диссертации.

Рецензируемая диссертация построена традиционным способом: состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и библиографии. Работа изложена на 187 страницах машинописного текста; список литературы включает 303 литературных источника.

Во **введении** подчеркнута актуальность исследования, и сформулированы цель и задачи работы. В **обзоре литературы** (134 ссылки) представлены сведения, известные на момент написания диссертации, по методам синтеза 5/5- 5/6- 6/6-спироциклов, а также спироциклы, содержащие семичленный фрагмент. Обзор литературы хорошо согласуется с работой и написан современным научным языком, содержит ссылки на актуальные работы, хорошо иллюстрирован.

На основании проведенного автором анализа имеющейся литературы и актуальных вызовов современной действительности автором сформулированы **задачи работы**:

- а) разработать универсальный подход к синтезу насыщенных азот - и кислородсодержащих спироциклических соединений, производных 8-оксаспиро[5.6]додекана, 7-оксаспиро[4.6]ундекана и 8-азаспиро[5.6]додекана, содержащих в своей структуре различные по своей природе функциональные группы;
- б) исследовать влияния условия проведения реакции на выход ключевых продуктов циклизации и стереоселективность превращений;
- в) изучить физико-химических свойства синтезированных гетероциклических спиросоединений, провести систематический анализ зависимости биологической активности от природы заместителей в различных положениях спироциклического фрагмента;
- г) провести скрининг уникальной библиотеки полученных спироциклических соединений на противовирусную, противоопухолевую, антибактериальную и противогрибковую активность.

В результате проведенного оппонентом анализа статей, текста диссертации и автореферата Юсупова И.Р. можно однозначно заявить, что в основном поставленные задачи выполнены. Действительно, автору удалось получить ряд важных и перспективных результатов.

По результатам изучения **обсуждения результатов** можно сделать

ключевой вывод о том, что автором разработан универсальный подход к стереоселективному синтезу гетероциклических производных спиро[5,6]додекана и спиро[4,6]ундекана. Предложил методы их функционализации.

Методически работа построена корректно и адекватно поставленной цели.

Важные **научно-практические достижения** этой части вкратце могут быть выражены следующим образом:

- Был предложен оригинальный подход к стереоселективному синтезу спироциклических соединений, содержащих алициклический и оксипановый фрагмент.
- Был проведен стерео и региоселективный селективный синтез нескольких серий спироциклических соединений с использованием различных нуклеофилов.
- Для некоторых соединений была проведена дополнительная функционализация с целью демонстрации синтетических возможностей метода.
- Структура и стереохимия полученных соединений были подтверждены совокупностью спектральных методов, а также рентгеноструктурным анализом
- Проведены биологические испытания на противовирусную противоопухолевую активность, а также молекулярное моделирование связывания 8-оксо(аза)спиро[5,6]додекана с участками активного сайта фермента вируса простого герпеса

Отдельно хотелось бы отметить следующие положительные особенности диссертационной работы:

- Текст диссертации написан хорошим химическим языком.
- Обращает на себя внимание высокий уровень экспериментальной техники. Автор широко использует современные методы проведения органического синтеза и органического анализа.

- Диссертант показал, что умеет «считать стоимость синтеза», что в настоящее время необычайно важно.

-Хорошо объяснена логика построения многостадийных синтезов, выбор основных полупродуктов (оксиранов спиросоединений) и нуклеофильные агенты для функционализации..

В *экспериментальной части* приведены данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных научных аналитических подходов, в первую очередь, спектроскопии ЯМР с использованием разнообразных современных методик.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 5 работах, в том числе в 3 статьях, опубликованных в журналах из перечня научных изданий ВАК РФ, и в 2 тезисах докладов на конференциях.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые замечания и заданы вопросы, которые могут стать основой для полезной дискуссии:

- Не хорошо отформатирована работа: зачастую схемы и рисунки расположены далеко от текста, в котором происходит их описание и обсуждение.
- Присутствует путаница в нумерации соединений: на рис.7 стр. 76 чей спектр приведен: соединения 20 или 18; на стр. 121 при описании рисунка РСА соединения 94 перепутаны номера исходных 71и 69
- Было бы целесообразно указать в самом начале, что автор во всех случаях имеет дело с рацемическими смесями диастереомерных

пар (дать сноску внизу страницы). Это видно только в экспериментальной части в названиях полученных соединений.

- Логично было бы получить помимо производных 8-азаспиро[5.6]додекана производные 7-азоспиро[4.6]ундекана.
- В экспериментальной части почему-то отсутствует описание синтеза 3-метил-5-(пиридин-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоновых кислот
- присутствует некоторое количество опечаток;

В целом, несмотря на приведенные замечания, диссертация Юсупова Ильдара Рустемовича представляет собой завершенную научно-квалификационную исследовательскую работу на актуальную тему в области медицинской и органической химии, а также получения практически важных молекул. Задачи, связанные с проблемой разработки направленных синтетических подходов к ценным продуктам на основе спирогетероциклических производных спиро[5,6]додекана и спиро[4,6]ундекана, которые были решены в ходе проводимого исследования, имеют существенное значение для развития медицинской химии и органической химии.

Диссертация «Полифункциональные производные спирогетероциклических систем: синтез и биологические свойства» Юсупова Ильдара Рустемовича отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 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, и 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 Юсупов Ильдар Рустемович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,

доцент кафедры органической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Ворожцов Николай Игоревич

подпись

«13» марта 2025 г.

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (495) 939-25-21; рабочий e-mail: @rambler.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 – Органическая химия.

Адрес места работы: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». Тел. +7 (495) 939-35-71, e-mail: dekanat@chem.msu.ru

Личную подпись Ворожцов Н.И.

ЗАВЕРЯЮ: подпись, печать

Зам. Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

Капустина Т.А.