

Отзыв официального оппонента

Доктора химических наук, профессора Аксенова Николая Александровича
на диссертационную работу Кузнецовой Елизаветы Александровны
«Имидазолин-2-оны как нуклеофильные и электрофильные реагенты в
синтезе циклических и полициклических мочевины»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – Органическая химия

В равной степени как Казань является колыбелью органической химии в России, в 1828 году мочевины стали отправной точкой развития данной области науки после ее успешного синтетического получения Фридрихом Вёлером. С момента осуществления данного исторического события органическая химия во многом определяла развитие техники и медицины, снабжая человечество все более совершенными материалами под конкретные прикладные задачи, а на данный момент полностью синтетические препараты практически вытеснили природные и их модифицированные аналоги. Не смотря на практически 200 летнюю историю, мочевины и их циклические аналоги не потеряли своей важности в синтезе и поиске биологически активных соединений, являясь наряду с их тиоаналогами основой для эффективных органокатализаторов, перспективными структурами-целями, а также интермедиатами для сборки ряда гетероциклических соединений. В данном ряду привилегированными структурами выступают имидазолин-2-оны и имидазолидин-2-оны, являясь основой для ряда лекарственных препаратов и витаминов, например, Сертиндол, Дибромпакекллестатин, Биотин, что делает важной задачу поиска их методов синтеза и модификации, которой и посвящена данная работа. Таким образом, представленная тематика, безусловно, является **актуальной и практически значимой**.

Диссертация Кузнецовой Е.А. построена по классической схеме и состоит из введения, трёх глав, выводов, списка сокращений и списка

использованной литературы (98 ссылок), оформленной по ГОСТу. Работа изложена на 180 страницах, содержит 65 схема, 19 рисунков и 5 таблиц. Стоит отдельно отметить, что все графические материалы выполнены очень аккуратно и наглядно, что облегчает восприятие материала. Текст составлен идеально как с грамматической, так и со стилистической точек зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста.

Как это и должно быть, литературный обзор подтверждает **актуальность** тематики. Поскольку сама диссертация является достаточно многогранной, в нем рассмотрен широкий спектр химических свойств циклических енамидов: реакции циклоприсоединения, циклизация Мэллори, взаимодействие с электрофилами, нуклеофилами и радикальные превращения. В некоторых местах в обзоре также упоминаются и енамины, что не является критичным, поскольку показанные подходы могут использоваться и для представленных в работе енамидов с соответствующими корректировками. В разделе показано современное состояние направления, перспективы и белые пятна, которые решены в рамках данной работы. Помимо этого, в подтверждение практической значимости выбранной тематики в остальных частях работы показана биологическая активность родственных соединений. Таким образом, представленный обзор выполняет свои главные задачи: подробно подчеркивает важность представленных идей, описывает современное состояние и приемы, с помощью которых авторы собираются решать поставленные задачи.

Обсуждение результатов представляет собой цельное полотно повествования, все элементы которого логически вытекают друг из друга. Прежде всего, показан синтез исходных имидазолин-2-онов с помощью весьма простых и эффективных методов, в том числе, основанного на изоцианатах и являющегося стандартным для получения ациклических мочевины. Далее, полученные соединения вводились в реакцию с различными гетероциклическими нуклеофилами, причем в данном случае процесс осуществлялся как тандем со сборкой исходных соединений из *N*-(2,2-

диалкоксиэтил)мочевин. Дальнейший скрининг электрофильных свойств проводился на примере соединений трехвалентного фосфора. После этого была раскрыта двойственная природа субстратов в реакциях с электрофильными реагентами, что, безусловно, в силу малой изученности открывает новые перспективы для дальнейших исследований и является существенным с точки зрения новизны. Логичным представляется и следующий раздел, в котором происходит димеризация. Полученные таким образом малоизученные полициклические мочевины являются отдельным предметом изучения в будущем. Закрывает обсуждение результатов исследование противораковой активности. Было не только найдено соединение-лидер, превышающее активность препарата сравнения. При этом, было показано, что соединения проявляют также и высокую селективность, являясь значительно менее токсичными по отношению к нормальным человеческим клеткам. Подобный результат крайне важен, хотя и часто опускается в исследованиях. Таким образом, работа положила основу для дальнейших исследований в данной области, что впоследствии может привести к созданию эффективных препаратов.

Основные положения диссертационной работы изложены в 4 авторитетных рецензируемых научных изданиях, а также представлены на большом числе ведущих всероссийских конференций. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в **высокой новизне и практической значимости** работы.

Экспериментальная часть содержит набор самых современных инструментов, актуальных для данного исследования, таких как ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА. Спектральные данные некоторых соединений уместно и подробно описаны в обсуждении результатов, кроме того, некоторые механизмы подтверждены квантово-химическими расчетами, приведена оптимизация условий. Качество данных в равной степени с набором использованного инструментария не оставляет сомнений в выводах сделанных в работе.

Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Кузнецовой Е. А. имеются некоторые замечания и вопросы:

1) В работе присутствуют некоторые недочеты по оформлению:

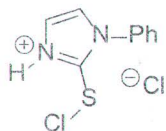
Схемы 1.2 и 1.20 показывают химию енаминов, хотя в тексте речь идет о енамидах;

На схеме 1.31 стоило бы раскрыть R^2 ;

Стр. 33 опечатка: «имдазолин-2-онов»;

В обсуждении результатов дублируются цели и задачи;

2) Страница 51, рис. 2.9. Структура **12a**, вероятно, приписана ошибочно, что видно из логики дальнейших превращений, а также рисунка Б ниже и депонента кристалла CCDC 2304069 в соответствующей статье. Верная структура следующая:



3) В реакции с фосфором использовались имидазолиноны, хотя ранее с гетероциклами применяли их предшественники - 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-арилмочевины **2**. Возможно ли осуществить данное превращение в среде сильных кислот и начать с **2**? Работают ли фосфиты в представленных условиях? В качестве хорошей альтернативы я могу предложить ангидрон, который хорошо зарекомендовал себя в родственных реакциях Кабачника-Филдса.

4) Учитывая двойственную реакционную способность имидазолинонов рассматривали ли Вы взаимодействие с 1,3-диполярными реагентами?

5) Рассматривали ли Вы полученные имидазолидин-2-оны в качестве органокатализаторов?

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорей, отражают интерес к работе Кузнецовой Е.А. «Имидазолин-2-оны как нуклеофильные и электрофильные реагенты в синтезе циклических и полициклических мочевины», которая по актуальности, новизне, научной и

практической значимости, полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии, а именно: развитию химии имидазолин-2-онов, а, в частности, изучению синтетических подходов, химических свойств, структуры и биологической активности. Автор работы, Кузнецова Елизавета Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - Органическая химия.

Официальный оппонент,

Доктор химических наук по специальности 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия, профессор, заведующий кафедрой органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович

16.09.2024

Контактные данные:

Тел.: 8(8652)33-08-56

E-mail: naksenov@ncfu.ru

Адрес официального места работы:

355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

А.