

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу **Кузнецовой Елизаветы Александровны**, выполненной на тему: **«Имидазолин-2-оны как нуклеофильные и электрофильные реагенты в синтезе циклических и полициклических мочевины»** на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Эффективное создание разнообразных гетероциклических структур из более простых исходных материалов является важным направлением в области современного органического синтеза. Гетероциклические соединения привлекают заметное внимание химиков-синтетиков благодаря их широкому применению в медицинской химии, органическом синтезе, сельском хозяйстве и материаловедении. Так, многие представители этого класса соединений, в частности, циклические мочевины, проявляют интересную биологическую активность и могут служить в качестве новых фармацевтических препаратов. Основная часть известных методов синтеза циклических мочевины направлена на получение моноциклических соединений, а синтез более сложных, би-, три- и полициклических мочевины осложнен многостадийностью, использованием труднодоступных и дорогостоящих катализаторов и реагентов и отличается невысокими выходами конечных продуктов. Таким образом, развитие новых методов синтеза указанных выше структур является важным и актуальным и позволит существенно расширить их библиотеку и исследовать биологическую активность с целью выявления перспективных структур-лидеров.

Таким образом, диссертационная работа Кузнецовой Елизаветы Александровны, посвящённая разработке новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочевины на основе реакций N-замещённых имидазолин-2-онов и N-(2,2-диалкоксиэтил)мочевины с нуклеофильными (производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина, 2-гидроксинафтохинона, производными кислот Р (III)) и электрофильными (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина, имидазолин-2-онами) реагентами, безусловно, является **актуальной**.

Диссертационная работа построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, в котором сформулированы основные выводы по проделанной работе, и библиографии. Работа изложена на 180 страницах машинописного текста, включая приложение (158-180 стр.), список цитируемой литературы включает 98 наименования.

**Во введении** автором аргументированно обоснованы актуальность темы диссертации и степень её разработанности, сформулированы цель исследования и вытекающие из неё решаемые задачи, также приведены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, оценка степени достоверности полученных результатов, сведения об их апробации, список публикаций, а также описана структура и объём диссертации.

**В первой главе**, литературном обзоре, по теме «Циклические енамиды в синтезе гетероциклических соединений», диссертант обобщает информацию по основным методам синтеза и исследованию химических свойств циклических енамидов. Диссертант показал,

что несмотря на уже известные синтетические подходы, основанные на реакциях циклических енамидов и позволяющих получать разнообразные, в том числе полициклические, мочевины, и явный прогресс в этой области, к сожалению, эти подходы обладают и рядом общих недостатков, таких как многостадийность синтеза целевых соединений, использование труднодоступных и дорогостоящих катализаторов и реагентов.

Вышеуказанное несомненно аргументирует **актуальность** выбранного диссертантом направления. Следует отметить, что структура литературного обзора облегчает чтение и оценку основной главы диссертации, помогает понять формулирование целей исследования, мотивацию выбранных направлений приложения усилий, степень новизны предлагаемых решений. Обзор завершается постановкой задачи, демонстрирующей оригинальность выбранного диссертантом подхода и перспективность данного исследования.

**Во второй главе** «Производные имидазолин-2-она в синтезе циклических и полициклических мочевины» представлены результаты собственных исследований, посвящённых синтезу (поли)циклических мочевины на платформе *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевины с нуклеофильными и электрофильными реагентами, а также и результаты противоопухолевой активности.

**Третья глава** содержит описание проведённых экспериментов. В описаниях методик представлены структурные формулы синтезированных соединений, что позволяет легко оценить соответствие спектральных характеристик данным структурам. Это является также несомненным достоинством работы.

Диссертационная работа Кузнецовой Елизаветы Александровны имеет высокую теоретическую значимость и открывает перспективы для дальнейшего развития данного направления. Автором впервые установлена принципиальная возможность взаимодействия непредельных циклических мочевины – имидазолин-2-онов – как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами; выявлены структурные особенности имидазолин-2-онов, в частности, их способность к образованию водородных связей, а также влияние на региоселективность этих реакций. Кроме этого, в ходе исследований автором была обнаружена принципиально новая фотоиницируемая реакция малоизученного класса гипервалентных соединений серы – дихлоросульфуронов, протекающая по радикальному механизму и приводящая к образованию (гетеро)арилсульфидов. Разработано несколько новых методов синтеза различно функционализированных имидазолин-2-онов (всего синтезировано 135 новых соединений), основанные на нескольких различных реакциях, в том числе каталитических.

Полученные в диссертации результаты представляют интерес не только в теоретическом плане, но и в практическом. В результате тестирования цитотоксичности некоторых из синтезированных соединений показано, что некоторые из полученных циклических и полициклических мочевины обладают цитотоксичностью в отношении клеточных линий M-Hela, HuTu 80, сопоставимой с цитотоксичностью препарата сравнения Тамоксифена и Арглабина, являясь при этом гораздо менее токсичными по отношению к нормальным клеткам Chang liver. Последнее открывает возможности для дальнейшего целенаправленного поиска эффективных и селективных противоопухолевых агентов в ряду этих соединений.

В связи с чем, можно однозначно утверждать, что диссертационная работа обладает

высокой степенью **новизны и практической значимости**.

**Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов** не вызывают сомнений. Результаты проведённых исследований представляются **достоверными**, поскольку все соединения выделялись препаративно, их структура и чистота (либо состав, в случае смеси изомеров) убедительно доказаны при помощи спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  и  $^{13}\text{C}$  (включая разнообразные спектральные корреляции), ИК спектроскопии, масс-спектрометрии (ESI), данных элементного и рентгеноструктурного анализа. Выводы отражают основные результаты проведённого исследования.

Диссертационная работа Кузнецовой Елизаветы Александровны на тему: «Имидазолин-2-оны как нуклеофильные и электрофильные реагенты в синтезе циклических и полициклических мочевины» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Работа хорошо апробирована – материалы диссертации докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня, в результате чего опубликовано 7 тезисов докладов. Основное содержание диссертации изложено в 4 статьях, в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включённых в международные системы цитирования Scopus, Chemical Abstracts и Web of Science. Автореферат диссертации, опубликованные статьи и тезисы докладов **достаточно полно отражают** содержание работы. Содержание автореферата **полностью соответствует** содержанию диссертации.

По работе могут быть сделаны некоторые замечания и заданы вопросы, которые не носят принципиального характера, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

*Вопросы к оформлению:*

1. Нет необходимости повторять цели и задачи исследования в начале Главы 2.
2. Не для всех соединений в Экспериментальной части приведены данные ИК спектров.
3. Не все публикации в списке литературы оформлены по ГОСТ - 2, 43, 66 и др.

*Вопросы по существу:*

1. Схема 2.1. Как влияет природа заместителя в ароматическом кольце на скорость и выход продукта? Особенно учитывая резкое понижение выхода продукта 2и, где в качестве заместителя выступает F.
2. Схема 2.1. Как можно объяснить влияние Me на значительное понижение выхода в случае продукта 2и по сравнению с продуктом 2ж?
3. Схема 2.13. Несмотря на сложность выделения и характеристики продукта 14з, какова по мнению диссертанта его стереохимия? Это индивидуальное соединение или смесь?
4. Стр. 64. Таблица 2. Чем обусловлен выбор данного набора растворителей? Почему выбраны такие кардинально различающиеся по полярности растворители (толуол, оксилон, вода). Как природа растворителя (протонные/апротонные, полярные/неполярные) влияют на данный тип (какой?) реакций?
5. Схема 2.27. Продукт 20з получен с диастереомерным соотношением 90:10. Была ли попытка выделения в чистом виде или такой необходимости нет? И если нет, то почему?

Однако, высказанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают высокой теоретической и практической ценности выполненной работы.

Таким образом, диссертационная работа Кузнецовой Елизаветы Александровны на тему: «Имидазолин-2-оны как нуклеофильные и электрофильные реагенты в синтезе циклических и полициклических мочеви́н» представляет собой завершённое исследование и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, безусловно, удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), а также соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и по п.7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

В работе Кузнецовой Елизаветы Александровны решена важная для органической химии задача по разработке эффективных методов синтеза новых циклических и полициклических мочеви́н на основе реакций *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н с нуклеофильными и электрофильными реагентами, представляющих интерес с точки зрения их потенциальной биологической активности.

Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, а её автор – Кузнецова Елизавета Александровна - заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук (специальность 02.00.04 Физическая химия), доцент кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М.Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Якимова Людмила Сергеевна

17.09.2024

Почтовый адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Телефон: +7 (843)233-72-41

Электронная почта: [mila.yakimova@mail.ru](mailto:mila.yakimova@mail.ru)

Наименование организации полное Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО «К(П)ФУ»)