

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01**,
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 23 октября 2024 г., протокол № 33

о присуждении **Кузнецовой Елизавете Александровне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Имидазолин-2-оны как нуклеофильные и электрофильные реагенты в синтезе циклических и полициклических мочевины» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 4 июля 2024 года, протокол № 27, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, Кузнецова Елизавета Александровна, 14.06.1996 года рождения, в 2020 г. окончила магистратуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ) по направлению 04.04.01 «Химия», в том же году поступила в аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВО КНИТУ) по специальности 1.4.3. Органическая химия. С 2021 года и по настоящее время соискатель Кузнецова Елизавета Александровна является младшим научным сотрудником

лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация выполнена на кафедре Технологии основного органического и нефтехимического синтеза им. проф. Г.Х. Камая ФГБОУ ВО КНИТУ.

Научный руководитель – доктор химических наук **Газизов Альмир Сабирович**, профессор кафедры Технологии основного органического и нефтехимического синтеза им. проф. Г.Х. Камая ФГБОУ ВО КНИТУ.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор **Аксенов Николай Александрович**, заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»,

кандидат химических наук, доцент **Якимова Людмила Сергеевна**, доцент кафедры органической и медицинской химии ФГАОУ ВО КФУ, дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах официальных оппонентов имеются следующие замечания:

Аксенов Н.А.: 1) Схемы 1.2 и 1.20 показывают химию енаминов, хотя в тексте речь идёт о енамидах; 2) На схеме 1.31 стоило бы раскрыть <значения> R^2 ; 3) В обсуждении результатов дублируются цели и задачи;

Якимова Л.С.: 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.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук** – в своем положительном заключении, подписанном доктором химических наук, ведущим научным сотрудником, заведующим лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Ларионовым Владимиром Анатольевичем, отметила в качестве замечаний, что 1) для диастереомеров продукта 4 однозначно

приведены конфигурации стереоцентров, хотя в данной реакции не использовался какой-либо хиральный индуктор (схема 1.2, стр. 15); 2) в выводах 1 и 4 присутствует частичное повторение по части результатов изучения «взаимодействия N-замещённых имидазолин-2-онов с 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолами». Сделанные замечания являются частными и не снижают общей ценности работы. В отзыве также указано, что «автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне». «В результате проведенного исследования автору удалось реализовать все сформулированные цели данной работы – им были разработаны подходы к синтезу циклических и полициклических мочевин на основе реакций замещённых имидазолин-2-онов и N-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с нуклеофильными и электрофильными реагентами».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в области синтетической органической химии, обосновывался их публикационной активностью в рамках данной тематики и способностью предоставить профессиональную оценку новизны, практической и теоретической значимости рассматриваемой диссертационной работы.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов, все положительные. Отзывы получены от:

1) д.х.н., доцент Доценко В.В. (Кубанский государственный университет), *отзыв содержит вопрос о методике получения пиримидин-2-тионов по реакции Биджинелли;*

2) д.х.н. Болотина Д.С. (Санкт-Петербургский государственный университет), *отзыв без замечаний;*

3) д.х.н., профессора Утеповой И.А. (Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина), *отзыв содержит вопрос о причинах низкого выхода продукта 7 и оптимизации условий свободнорадикальной реакции;*

4) д.х.н., профессора Шкляева Ю.В. (Институт технической химии УрО РАН – филиал Пермского ФИЦ УрО РАН), *отзыв без замечаний*;

5) к.х.н. Измestьева Е.С. (Институт химии – обособленное структурное подразделение ФИЦ КомиНЦ УрО РАН); *в качестве замечаний отмечено 1) некорректность отнесения синтезированных соискателем гетероциклов к циклическим и полициклическим мочевинам; 2) названия соединений 12a и 20a не соответствуют правилам номенклатуры.*

Соискатель является соавтором 5 статей, из них по теме диссертации – 4 статьи, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад диссертанта заключается в выполнении основной части экспериментальной работы, в анализе литературных данных и обобщении полученных результатов. Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Gazizov, A.S. The highly regioselective synthesis of novel imidazolidin-2-ones via the intramolecular cyclization/electrophilic substitution of urea derivatives and the evaluation of their anticancer activity / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, **E.A. Kuznetsova**, D.S. Abdullaeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.D. Voloshina, V.V. Syakaev, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, J.K. Voronina // *Molecules*. – 2021. – V. 26, № 15. – P. 4432–4449.

2. **Kuznetsova, E.A.** Diastereoselective intramolecular cyclization/Povarov reaction cascade for the one-pot synthesis of polycyclic quinolines / E.A. Kuznetsova, A.V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, O.A. Lodochnikova, D.P. Gerasimova, A.B. Dobrynin, V.V. Syakaev, D.N. Shurpik, I.I. Stoikov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // *Org. Biomol. Chem.* – 2022. – V. 20. – P. 5515-5519.

3. Смолобочкин, А.В. Синтез новых имидазолидин-2-онов на основе реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с C-нуклеофилами / А.В. Смолобочкин, **Е.А. Кузнецова**, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОХ*. – 2023. – Т. 93, № 6. – С. 1322-1326.

4. **Kuznetsova, E.A.** Hypervalent sulfur derivatives as versatile sulfonylating reagents: visible light-mediated direct thiolation of activated Csp²-H bonds with dihalo sulfuranes / E.A. Kuznetsova, R.R. Rysaeva, A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, T.P. Gerasimova, D.P. Gerasimova, O.A. Lodochnikova, V.I. Morozov, S.Z. Vatsadze, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Org. Lett. – 2024. – V. 26, № 20. – P. 4323–4328.

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **На основе** взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов с широким кругом нуклеофильных и электрофильных реагентов разработаны подходы к синтезу новых циклических и полициклических мочевины.
2. **Впервые показано**, взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевины с ароматическими и гетероциклическими соединениями (производные 2-гидроксинафтохинона, пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина) в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к образованию новых циклических мочевины – производных имидазолидин-2-она.
3. **Разработан новый** региоселективный метод синтеза фосфиноксидов, содержащих фрагмент циклической мочевины – имидазолидин-2-она у атома фосфора, который основан на взаимодействии *N*-замещённых имидазолин-2-онов с дифенилхлорфосфином и с фосфинистыми кислотами.
4. **Разработан** региоселективный метод синтеза сульфидов, содержащих два имидазольных фрагмента – 4-((имидазил-2-ил)тио)-имидазолин-2-онов, основанный на свободнорадикальной реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов с 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолами. Впервые показано, что 3,4-дигидропиримидин-2-тионы в данной реакции приводят к региоселективному образованию нового класса

полициклических мочевин – производных имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она.

5. **Установлено, что** взаимодействие 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолов с ароматическими и гетероароматическими соединениями приводит к новым имидазол-2-илсульфидам.
6. **Разработан** регио- и диастереоселективный метод синтеза нового класса полициклических мочевин – производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-дионов и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов, основанный на циклизации *N*-(2,2-диэтоксикал)-*N*-метил-*N'*-арилмочевины и *N,N'*-дизамещённых имидазолин-2-онов в присутствии трифторметансульфокислоты.

Теоретическая значимость исследования. Впервые продемонстрирована принципиальная возможность взаимодействия непредельных циклических мочевин – имидазолин-2-онов, с 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолами, 3,4-дигидропиримидин-2-тионами, производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина, 2-гидроксинафтохинона. В ходе исследований была обнаружена новая фотоиницируемая реакция малоизученного класса серы – дихлоросулфуранилиденов, – протекающая по радикальному механизму и приводящая к образованию (гетеро)арилсульфидов, в том числе содержащих фрагменты циклических мочевин.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

На основе реакций *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевины с широким кругом нуклеофильных и электрофильных реагентов разработаны региоселективные методы синтеза производных имидазолидин-2-онов, 4-фосфорилимидазолидин-2-онов, гексагидродиимидазохинолин-2,6-дионов и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов.

Разработан подход к синтезу ранее не описанных (гетеро)арилсульфидов,

содержащих имидазольный фрагмент, базирующийся на впервые обнаруженной реакции генерируемых *in situ* 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолов с различными нуклеофильными реагентами, в том числе *N*-замещёнными имидазолин-2-онами.

С использованием разработанных методов и подходов получено 135 новых производных циклических мочевин. Изучена цитотоксичность полученных соединений в отношении опухолевых (M-HeLa, HuTu 80) и нормальных (Chang liver, Wi38) клеточных линий. Выявлено соединение-лидер, обладающее селективной цитотоксичностью в отношении опухолевой клеточной линии HuTu 80 и являющееся малотоксичным в отношении нормальных клеточных линий (индекс селективности, SI = 10.3), что представляет интерес с точки зрения создания новых эффективных противоопухолевых агентов, обладающих малым побочным действием на здоровые ткани.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Достоверность результатов проведённых исследований обеспечена использованием большого набора физических методов исследования: ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР-спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, и подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных.

Личный вклад соискателя Автором диссертационной работы самостоятельно проведён анализ литературных данных, экспериментальная часть работы, анализ и обработка данных физико-химических методов исследования. Также соискатель принимала участие в постановке цели работы и разработке плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов по теме диссертационной работы.

В ходе заседания критических замечаний высказано не было. Соискатель аргументированно ответил на все заданные вопросы.

На заседании 23 октября 2024 года диссертационный совет принял решение присудить **Кузнецовой Елизавете Александровне** ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия за решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для развития органической химии, а именно: разработку новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочевин на основе реакций *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с нуклеофильными и электрофильными реагентами различной природы.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель совета

д.х.н., академик РАН

Олег Герольдович Синяшин

Ученый секретарь совета

к.х.н.

Асия Васильевна Торопчина

23.10.2024