

УТВЕРЖДАЮ
первый проректор
ФГБОУ ВО
«Волгоградский
государственный
технический университет»



 С.В. Кузьмин

2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» на диссертационную работу Маньковой Полины Анатольевны на тему «Синтез и свойства вицинальных диаминов каркасного строения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность темы

Диссертационная работа Маньковой Полины Анатольевны посвящена синтезу и исследованию свойств вицинальных диаминов каркасного строения. Актуальность работы заключается в высоком потенциале как соединений, содержащих 1,2-диаминовый фрагмент (взаимодействие с различными биологическими мишенями), так и каркасных соединений таких как адамантан и гомоадамантан (высокая липофильность). Совмещение в одной молекуле таких структурных фрагментов позволит целевым соединениям проникать сквозь клеточную мембрану и даже через гематоэнцефалический барьер. Это делает разработку новых способов получения вицинальных диаминов каркасного строения актуальной задачей органической химии.

Анализ содержания работы и ее завершенности

Представленная на отзыв работа изложена на 192 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Включает 12 таблиц, 17 рисунков и 256 наименований литературных источников. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи, изложены новизна и практическая значимость.

В первой главе (литературный обзор) диссертации проведен анализ научно-технической литературы, посвященной синтезу вицинальных диаминов, методам разделения рацемических диаминов на индивидуальные стереоизомеры и применению хиральных лигандов на основе вицинальных диаминов в качестве катализаторов реакций асимметрического синтеза.

Вторая глава (обсуждение результатов) диссертации состоит из 5 основных разделов. **В первом разделе** рассмотрен синтез вицинальных диаминов каркасного строения. Шесть подразделов 2.1.1-2.1.6 посвящены синтезу четырех диаминов, в которых адамантильный фрагмент расположен в боковой цепи, а также двух соединений в которых диаминовый фрагмент включен в каркас адамантильного или гомоадамантильного каркаса. Синтезы описаны очень подробно, приведены альтернативные способы получения. Особо следует отметить, что автором также приводятся неудачные синтезы, что значительно повышает синтетическую полезность данной диссертационной работы.

Во втором разделе приводятся данные по разделению полученных соединений на чистые энантиомеры. Учитывая возможное применение синтезированных соединения в медицине, выделение энантиомерно чистых продуктов является важной задачей. Разделение проводили через диастереомерные соли, образующиеся с расщепляющими реагентами (*L*-

винная кислота, *L*-яблочную кислоту и др.) с энантиомерным избытком *ee* до 96%.

Третий и четвертый разделы описывают синтез на основе полученных соединений лигандов для металлокомплексных соединений. Полученные комплексы с металлами были исследованы в качестве катализаторов реакций Анри, Михаэля и Прилежаева (эпоксидирование алкенов).

Пятый раздел посвящен исследованию биологической активности синтезированных вицинальных диаминов каркасного строения и некоторых полупродуктов использованных для их получения. Приводятся данные по активности против вируса гриппа типа А (H1N1) и осповакцины. Также исследована противоопухолевая активность в отношении клеток рака легкого (A549) и рака молочной железы (MCF7).

Достоверность и обоснованность результатов исследования.

Третья глава (экспериментальная часть) подробно описывает все проведенные соискателем экспериментальные работы. Структура синтезированных соединений подтверждена современными методами анализа (ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК, элементный анализ). Для ряда соединений приводятся данные по времени выхода при использовании жидкостной хроматографии. Получение чистых энантиомеров подтверждена данными рентгеноструктурного анализа и не вызывает сомнений.

Основные результаты работы опубликованы в трех статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК, и представлены на двух конференциях.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Диссертация Маньковой Полины Анатольевны является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований изложены новые научно обоснованные теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи в области создания соединений, содержащих 1,2-диаминовый

фрагмент. В работе решены задачи по синтезу идентификации и разделению энантиомерно чистых вицинальных диаминов каркасного строения, в том числе полученных впервые. Научная новизна работы заключается в разработке методов синтеза ряда рацемических вицинальных диаминов каркасного строения и последующем разделении их на индивидуальные энантиомеры путем раскристаллизации их диастереомерных солей. Практическая значимость состоит в возможности получения из синтезированных диаминов лигандов и органометаллических комплексов, выступающих в качестве катализаторов реакций Анри, Михаэля и Прилежаева. Кроме того, синтезированные соединения обладают потенциалом в качестве биологически активных соединений.

Замечания по тексту диссертации и автореферата

1. В работе полностью отсутствует нумерация схем, как в литературном обзоре, так и в обсуждении результатов работы.
2. В актуальности диссертационной работы упоминаются природные соединения, содержащие 1,2-диаминовый фрагмент, однако ни в литературном обзоре, ни в обсуждении результатов подобные соединения не упоминаются.
3. В литературном обзоре при описании условий реакций в некоторых случаях приводятся не полные условия. Например, на странице 30 при описании синтеза соединения 177 в качестве растворителя приводится метанол, хотя в источнике указан метанол насыщенный газообразным HCl. Кроме того не приводятся данные о проведении реакции при повышенном давлении, а также стадии выделения под действием 20% раствора NaOH.
4. На странице 32 в схеме синтеза соединения 198 упоминается перегруппировка Курциуса. Перегруппировкой Курциуса является превращение ацилазидов в изоцианаты. В описании данной реакции в диссертационной работе ацилазид назван «промежуточным», а изоцианат не указан.

5. В таблицах 11 и 12 не приводится активность референсных соединения, что не позволяет количественно оценить биологическую активность синтезированных соединений по сравнению с известными препаратами.
6. В раздел 2.5 следовало бы добавить подразделы на каждый из видов биологической активности.

Соответствие работы заявленной научной специальности

Таким образом, диссертационная работа Маньковой Полины Анатольевны является законченным исследованием, которое вносит вклад в химию каркасных соединений и диаминов, и по поставленным задачам, уровню их решения, полученным результатам, их научной новизне и практической значимости, по количеству и уровню публикаций, а также по паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки) по направлениям исследования по п.1 «Выделение и очистка новых соединений», по п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», по п.7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство», по п.10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, установленным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. №842 (в актуальной редакции), а её автор, Манькова Полина Анатольевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Диссертация Маньковой Полины Анатольевны обсуждена на семинаре кафедры Органическая химия Волгоградского государственного технического университета (протокол № 2 от 28 сентября 2023).

Отзыв подготовил:

И.о. заведующего кафедрой «Органическая химия»

Волгоградского государственного

технического университета

к.х.н., доцент (02.00.03 – Органическая химия)

Бурмистров Владимир Владимирович



2023 г

Адрес:

400005, г. Волгоград, пр. Ленина, 28

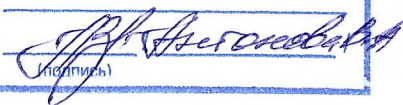
ВолгГТУ

Тел.: (905)3382432, e-mail: vburmistrov@vstu.ru

Подпись Бурмистрова В.В. заверяю



Подпись Бурмистрова В.В.
ДОСТОВЕРНО
ч. общего отдела



(подпись)