

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н. профессора Владимира Леонидовича Гейна на диссертацию Борисовой Светланы Васильевны на тему: «Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе спиросочленённых пирролидинов и пирролизидинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Борисовой С.В. посвящена синтезу азотсодержащих гетероциклических структур ряда спиросочленённых пирролидинов и пирролизидинов. Основной стратегией к получению таких структур является использование поликомпонентной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диполей и диполярофилов с различными по структуре аминами. Использованный подход позволил автору разработать новые методы синтеза азотсодержащих спирогетероциклов, что представляет как теоретический, так и практический интерес. Помимо этого, часть работы посвящена прогнозированию биологической активности полученных веществ, в частности, цитостатической активности.

Все вышеописанное определяет цель работы и подчеркивает важность и **актуальность** диссертационного исследования Светланы Васильевны.

**Научная новизна** исследований заключается в использовании мультикомпонентных реакций для формирования спироконденсированных гетероциклических систем, содержащих в своем составе азотистые гетероциклы, а так же теоретическом обосновании протекания изученных реакций через ряд интермедиатов, структура которых весьма вероятна.

**Достоверность** полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для всех синтезированных соединений представлен набор современных методов анализа, таких как ЯМР- $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопия, элементный анализ. Автором опубликовано 4 научных статьи по теме диссертации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов диссертации. Результаты представленной работы имеют достаточную апробацию на конференциях различного уровня. Опубликованные работы достаточно полно отражают суть исследования.

Результаты диссертационной работы Борисовой Светланы Васильевны на тему: «Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе спиросочленённых пирролидинов и пирролизидинов» могут быть

использованы специалистами таких научных учреждений, как, например, ФГБОУ ВО «ЛГФА» Минздрава России, ФГБОУ ВО «ЛГНИУ» Минобра России, ФГБУН ИОХ имени Н.Д. Зелинского РАН, ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» и других.

Диссертационная работа, изложенная на 151 странице, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов выполненного исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 148 ссылок.

**Введение** содержит актуальность темы исследования и степень ее разработанности, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, цель и задачи диссертационной работы, а также методологию и методы диссертационного исследования. Кроме того, данный раздел включает положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, сведения об апробации работы, а также количество публикаций.

**Литературный обзор**, посвящен анализу мультикомпонентных реакций, движущей силой которых является 1,3-диполярное циклоприсоединение азометин-илидов и алкенов, в роли последних чаще всего выступают халконы или непредельные соединения, содержащие в своем составе электроноакцепторные группы. Представленные литературные данные дают обобщенное представление об исследованиях, проводимых преимущественно в течение последних 20 лет, что позволяет автору корректно планировать проведение собственных исследований.

В **обсуждении результатов** (Глава 2) представлены данные исследований, полученные в рамках диссертационной работы. Глава состоит из нескольких разделов. Первый раздел включает в себя изучение трехкомпонентной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, полученных конденсацией изатина и саркозина с диполярофилами, в качестве которых использовались следующие еноны: арилиденпроизводные 2-ацетилпиррола, 2-ацетилфурана и 2-ацетилтиофена. Взаимодействие эквимольных количеств реагентов в среде изопропилового спирта при 60-70°C приводит к образованию 1'-метил-4'-арил-3'-гетероарилспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-онов.

Аналогичный подход был использован автором при изучении реакционной способности других диполей – пролинового и бензиламинового, при использовании в качестве диполярофилов 3-арил-1-(1-пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-онов были получены соответственно 1'-арил-2'-пирролил-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро [индолин-3,3'-пирролизин]-2-оны и 4'-(R<sub>1</sub>-арил)-5'-фенил-3'-пирролилспиро [индолин-3,2'-пирролидинов]-2-оны.

Далее бензилиденмалононитрилы были введены в реакцию циклоприсоединения с изатином и саркозином. Взаимодействие эквимольной смеси осуществлено в ранее использованных условиях в среде изопропилового спирта при нагревании не выше 70°C. Были получены 1'-метил-2-оксо-4'-фенилспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрилы в течение 5-12 часов с высокими выходами. Следующим этапом в тех же условиях была проведена серия реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения бензилиденмалононитрилов и пролинового илида. Анализ с помощью различных методов ЯМР показал, что в результате синтеза образуется изомерная смесь пирролизидинов. Автором показано, что вне зависимости от природы ароматического заместителя, при нагревании смеси диастереомеров **11**, **11'** происходит ретро-1,3-диполярное циклоприсоединение с образованием исходного илиденмалононитрила и пролинового илида, взаимодействие которых при температуре выше 70°C приводит к образованию единственного диастереомера **12**.

Автор объясняет получение продукта **11** кинетически контролируемым процессом, а образование продукт **12** термодинамически контролируемой реакцией, что не вызывает возражений.

Продолжая исследование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве карбонильной компоненты были изучены нингидрин и продукт его взаимодействия с *o*-фенилендиамином 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он и было показано, что в реакции в зависимости от условий образуются 1'-фенил-2'-(1*H*-пирролил)1',2',5',6',7',7а'гексагидроспиро [ин-ден2,3'пирролизин]-1,3-дионы или (1'-арил-1',2',5',6',7',7а'-гексагидроспиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,3'-пирролизин]-2'-ил)(1*H*-пиррол-2-ил)метаноны.

В следующем разделе приводится прогноз противоопухолевой активности ряда полученных соединений с помощью молекулярного докинга. Полученные данные свидетельствуют о перспективности поиска среди новых спироконденсированных гетероциклов веществ с цитостатическим действием.

Предложенные механизмы протекания изученных реакций убедительны и не вызывают возражений.

**Третья глава** диссертационной работы включает в себя методики синтезов и физико-химические методы исследований. Экспериментальные результаты, полученные Борисовой С.В., не вызывают сомнений и профессионально интерпретированы. Для доказательства строения

синтезированных соединений использованы методы ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), состав полученных соединений подтвержден элементным анализом. Контроль за протеканием реакции осуществлялся методом ТСХ.

**Выводы** в сжатой форме отражают основное содержание диссертации.

Диссертация и автореферат написаны грамотным научным языком. Автореферат по своей структуре и сути полностью соответствуют обсуждению основных результатов в тексте диссертации.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник следующий ряд замечаний и вопросов:

1. На странице 54 под схемой у двух заместителей пропущен ароматический остаток, в таблице 2.2.1 количество одинаковых заместителей обозначается как «3,4-диCl, 3,4-диOCH<sub>3</sub>, 2,4,6-триOCH<sub>3</sub>», в то время как по правилам следует записывать «3,4-Cl<sub>2</sub>, 3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,4,6-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>». Подобные неточности присутствуют и в других таблицах.
2. Полученные автором соединения по прогнозу с помощью молекулярного докинга могут обладать противоопухолевой активностью, поэтому в связи с возможным практическим применением возникает вопрос, почему данные вещества или хотя бы одно из них не прошли испытания на соответствующий вид активности и токсичности.
3. В диссертации отсутствуют ссылки на собственные работы. В автореферате в списке литературы под номером 4 приведена статья, материал которой не включен в диссертацию.
4. Хотя для доказательства строения синтезированных соединений использованы наиболее эффективные методы ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), но отсутствуют данные ИК, масс-спектров и рентгеноструктурного анализа. Последний мог бы оказать существенную помощь в определении пространственного строения полученных соединений.
5. На странице 80 автор утверждает, что при прибавлении к нагреваемой смеси 11 и 11' гидразин - гидрата был выделен гидразон, однако его константы и данные спектров не приводятся. Исходя из формулы, данной на схеме 2.4.1, это гидразон ароматического альдегида, а такие гидразоны крайне не устойчивы и легко превращаются в соответствующие азины.
6. Для доказательства структуры автор приводит данные ЯМР ( $^1\text{H}$ ), которые приводятся несколько раз при обсуждении в тексте, в таблицах (например 2.1.2), а также в экспериментальной части. Причем в ряде случаев в экспериментальной части присутствуют сигналы NH протонов, которых нет в таблицах.
7. При описании методики проведения реакций в экспериментальной части приводится четкая температура проведения реакции, например 65 градусов,

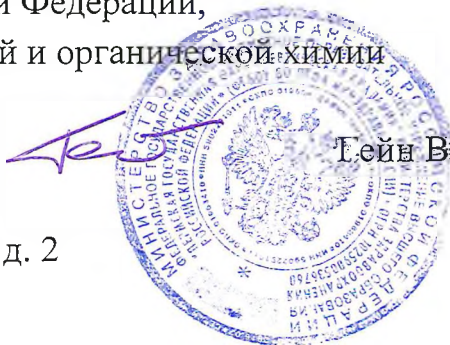
которая поддерживается в течение некоторого времени, может, лучше было, указать хотя бы узкий, но интервал температур.  
8. Для соединений 4а-е указано, что осадок перекристаллизовывали из смеси этанол/вода, но не указано соотношение растворителей

Указанные замечания не носят принципиальный характер и не влияют на общую высокую оценку работы.

По своему объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия и соответствует требованиям пп. 9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор – Борисова Светлана Васильевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 02.00.03-Органическая химия), профессор  
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
заведующий кафедрой общей и органической химии



Гейн Владимир Леонидович

614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2  
Телефон: 8(342)2825830  
e-mail: [geinvl48@mail.ru](mailto:geinvl48@mail.ru)

29 августа 2023 года

Подпись *Гейна В.Л.*  
заверяю *С.А. Рыжов*  
(начальник отдела кадров)

*29.08.2023*

