

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н. профессора Петра Петровича Пурыгина 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

Соединения, содержащие гетероциклические фрагменты, связанные общим спироциклическим атомом углерода, весьма перспективны для изучения их биологической активности благодаря схожести с алкалоидами и другими веществами природного происхождения. Подобные структуры, имеющие неплоское строение и нескольких асимметрических центров, могут быть получены с помощью ограниченного количества методов органического синтеза, поэтому развитие синтеза в данном направлении особенно важно. Применительно к спиропирроли(зи)динам для этой цели используются реакции согласованного 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Таким образом, диссертационное исследование Борисовой С.В., целью которого является разработка подходов к развитию указанного направления, несомненно, является **актуальным**, а также перспективным.

**Научная новизна** исследований заключается в осуществлении ряда новых синтезов спиропирроли(зи)линов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием ранее не использованных диполярофилов и азометин-илидов, полученных конденсацией карбонильных соединений и *N*-нуклеофилов, объяснении закономерностей изученных процессов через рассмотрение возможных переходных состояний, а также исследовании возможности применения синтезированных веществ в качестве противоопухолевых агентов с помощью молекулярного докинга.

Строение синтезированных соединений **достоверно** доказано с помощью различных методов анализа: ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также двумерная спектроскопия HSQC, HMBC, NOESY. Состав подтверждён элементным анализом. По теме диссертации в рецензируемых журналах автором опубликовано 4 научных статьи, рекомендованных ВАК РФ. Результаты работы хорошо апробированы на конференциях. Публикации автора 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 в Институте органической химии РАН (г. Москва), Московском, Санкт-Петербургском, Уральском, Казанском, Иркутском, Воронежском государственных университетах.



Диссертационная работа изложена на 151 странице. Структура работы включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов выполненного исследования, экспериментальную часть, выводы, список использованной литературы, в котором имеется 148 ссылок.

**Введение** содержит актуальность выбранной темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также её цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Присутствуют сведения о личном вкладе автора и апробации работы.

В **литературном обзоре** на подборке работ за последние 20 лет показаны некоторые общие положения теории согласованных процессов в применении к исследуемым реакциям, особенности строения и химических свойств выбранных диполей, отмеченные в литературе, а также известные синтетические исследования на данную тему, систематизированные по классу использованного диполярфила, что облегчает анализ наиболее изученного материала и поиск незатронутых моментов.

**Обсуждение результатов** посвящено собственным исследованиям автора. Первый раздел этой главы посвящен изучению реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, образующихся в конденсации изатина и саркозина, а также ранее не использованных диполярфилов – 1-гетероарил-3-арилпроп-2-енонов. Выяснено, что реакция происходит регио- и диастереоселективно вне зависимости от природы гетероциклического заместителя. На следующем этапе было изучено циклоприсоединение пролинового и бензиламинового илидов и выбранных енонов, приводящее также к одному типу продуктов. Строение полученных соединений **4–8** позволяет утверждать, что их образование реализуется через один тип переходного состояния. Причины селективности изученных процессов и различной реакционной способности диполей и диполярфилов объяснены на основании качественного анализа строения исходных соединений.

Наименее предсказуемым оказалось поведение бензилиденмалонитрилов в качестве диполярфилов. Если с саркозиновым илидом (раздел 3) циклоприсоединение приводит к получению единственного типа продуктов – 1'-метил-2-оксо-4'-фенилспиро[индолин-3,2'-пирролидин]-3',3'-дикарбонитрилов **10**, то с пролиновым илидом (раздел 4) образуется изомерная смесь, состав которой зависит от условий проведения реакции. С помощью косвенных химических методов, а также нагревания полученных соединений в ампуле спектрометра с дальнейшей идентификацией продуктов удалось доказать, что вероятные схемы взаимных изомерных превращений продуктов **11** и **12** происходят



через реакцию ретро-1,3-диполярного циклоприсоединения, а образование побочного диастереомера **11'** – через реакцию ретро-Манниха.

Расширение синтетических возможностей изучаемых взаимодействий осуществлено также с использованием новых карбонильных компонент для генерации диполей (раздел 5). Применение 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она в качестве карбонильной компоненты интригует возможностью проведения реакции в псевдо-четырёхкомпонентном режиме, когда это соединение образуется *in situ* конденсацией нингидрина и *o*-фенилендиамина. Выяснено, что в исследуемых условиях вследствие способности нингидрина образовывать азометин-илиды при взаимодействии с вторичными аминокислотами возможно получить только продукты циклоприсоединения енонов и нингидринового илида **13**. Требуемые продукты **14** при участии 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она удалось получить только после предварительного выделения карбонильного соединения. Вне зависимости от природы диполя циклоприсоединения происходит регио- и диастереоселективно через реализацию единственного наиболее выгодного переходного состояния.

Проведение молекулярного докинга (раздел 6) позволило предсказать эффективность взаимодействия синтезированных спироиндолино-пирроли(зи)динов и фермента убиквитинлигазы E3 MDM2 выявить некоторые закономерности влияния фрагментов молекулы на эту эффективность, что привело не только к выявлению наиболее перспективных кандидатов для изучения противоопухолевой активности, но и определению особенностей строения продуктов, повышающих взаимодействие с выбранным белком.

**Третья глава** диссертационной работы содержит методики синтезов и спектральные данные. Интерпретация экспериментальных данных выполнена на профессиональном уровне и не вызывает сомнений.

**Выводы** в полностью отражают содержание диссертации.

Работа в целом носит завершённый характер, диссертация и автореферат написаны хорошим научным языком, хорошо структурированы. Автореферат по структуре и основному содержанию соответствует диссертации.

При прочтении диссертации и автореферата возникли следующие замечания и вопросы:

1. На протяжении всей работы автором постулируется селективность описанных превращений, в частности циклоприсоединения с участием енонов, содержащих гетероциклические фрагменты, однако выходы не превышают 80% (в некоторых случаях и 60%) а про анализ оставшейся реакционной смеси в работе не говорится. Почему не учитывается



- возможность наличия других невыделенных изомеров в реакционной смеси?
2. В разделе 1 обсуждения результатов описаны еноны, содержащие различные гетероциклические фрагменты, с получением продуктов циклоприсоединения с удовлетворительными выходами, однако в дальнейшем используются только еноны с пиррольным заместителем, как можно оценить возможность получения продуктов циклоприсоединения с использованием енонов с другими гетероциклическими заместителями и других диполей, описанных в работе?
  3. Отсутствие квантово-химических расчетов усложняет рассуждения об особенностях механизма и причинах реализации определённого переходного состояния. Минимальный расчет энергии граничных орбиталей, индексов Фукуи, а также энергии переходных состояний лаконично объяснил бы причины описанной селективности.
  4. Проведение реакции с получением 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она *in situ* конденсацией нингидрина и фенилендиаминана изначально нужно было бы подвергнуть сомнению на основании анализа реакционной способности диполей, полученных при участии нингидрина и 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она. Это позволило бы избежать ненужного эксперимента.
  5. На основании каких рассуждений была выбрана мишень для проведения молекулярного докинга? Является ли исследование противоопухолевой активности приоритетным для синтезированных продуктов?
  6. Почему молекулярный докинг был проведён только для спироиндолинопирроли(зи)динов, в то время как о биологической активности других продуктов не сказано ни слова?
  7. В «Экспериментальной части» при описании методик синтезов нет данных по количествам растворов для промывки осадков и их перекристаллизации, а также по соотношениям растворителей в смесях.
  8. Рисунки 2.6.1–2.6.7 (ошибка в последнем номере рисунка) и один нумерованный по результатам докинга синтезированных соединений имеют следующие недостатки: остатки аминокислот должны именоваться по схеме: имя аминокислотного остатка, затем его номер в полипептидной цепи, аналогично в тексте, кавычки при этом не нужны; на рисунках 2.6.2 и 2.6.3 номера аминокислотных остатков не указаны; на рисунке 2.6.6 очень низкое качество изображений; желательно привести изображения атомов водорода на структурах лигандов в случае атомов углерода, а не только неуглеродных атомов; нет анализа



возможных водородных связей лигандов с активным центром фермента MDM2; энергии связывания должны быть в кДж/моль, а не в ккал/моль.

9. В тексте диссертации имеются опечатки и неточности, например: нитростерен вместо нитростирен (нитростирол); Гоффман вместо Хоффман; длины связей должны быть в Å, не в Å; на с. 99 в формуле константы ингибирования нет закрывающей скобки и не указан номер (2) уравнения.

Указанные вопросы и замечания не являются принципиальными, носят рекомендательный характер и не влияют на общую положительную 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,  
02.00.10 Химия природных  
и биологически активных соединений), профессор  
ФГАОУ ВО «Самарский национальный  
исследовательский университет  
им. академика С.П. Королёва»,  
профессор кафедры неорганической химии,  
руководитель направления «Органическая,  
биоорганическая и медицинская химия»

Пурыгин Петр Петрович

443086, Самара, ул. Московское шоссе, д. 34

Телефон: 8(846)3345459

e-mail: puruginpp2002@mail.ru



Подпись <u>Пурыгина П.П.</u> удостоверяю.
Начальник отдела сопровождения деятельности ученых советов Самарского университета
<u>Бояркина</u> Бояркина У.В.
« 04 » _____ 09 _____ 20 23 г. 5