

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Борисовой Светланы Васильевны «Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе спиросочленённых пирролидинов и пирролизидинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Диссертационная работа Борисовой С. В. является оригинальной научно-исследовательской работой, посвященной решению актуальной и практически важной задачи – новых способов получения спирогетероциклических пирролидинов и пирролизидинов с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Актуальность исследования обусловлена важностью развития методов органического синтеза, приводящих к направленному диастереоселективному синтезу спирогетероциклических структур, а также нахождению закономерностей между строением диполя и диполярофила, их реакционной способностью и стереохимическим строением полученного продукта.

Для решения поставленной задачи автором использованы различные диполярофилы, такие как 1-гетероарил-3-арилпроп-2-еноны, илиденмалонитрилы, а также диполи, получаемые *in situ* с помощью конденсации карбонильных соединений (изатина, нингидрина, инденохиноксалинона и N-нуклеофилов (саркозина, пролина, бензиламина), в результате чего был получен ряд ранее неизвестных спиропирроли(зи)динов. Важным достоинством исследованных реакций является их высокая регио- и стереоселективность.

Показано, что образование продуктов на основе 1-гетероарил-3-арилпроп-2-енонов происходит через единственное переходное состояние независимо от условий реакции, диполя и гетероциклического заместителя диполярофила. Когда же в качестве диполярофилов выступают илиденмалонитрилы, автор констатирует реализацию двух различных переходных состояний, приводящим к соответствующим продуктам в зависимости от условий. Доказано также, что в растворе спиропирролизидины подвергаются раскрытию цикла с образованием диастереомеров. Всё это расширяет представления о синтетических возможностях и ограничениях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Строение новых соединений убедительно доказано с помощью современных физико-химических методов ЯМР ^1H , ^{13}C , а также двумерной спектроскопии. Предложенные вероятные схемы исследованных реакций сопровождаются подробным описанием причин прохождения реакции через выбранное переходное состояние.

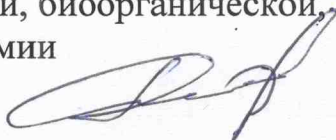
Важным этапом проделанной работы является проведение молекулярного докинга. Автором подробно обоснован выбор мишени для расчетов, а в результате расчётов выявлены наиболее перспективные кандидаты для исследования их противоопухолевой активности. Описаны

зависимости, влияющие на эффективность взаимодействия с мишенью, белком MDM2.

Выводы к проделанной работе удачно обобщают все описанные экспериментальные данные. Практическая значимость заключается в синтезе внушительного числа спирогетероциклических структур различного строения, а также выявлении наиболее перспективных кандидатов на роль противоопухолевых агентов. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК.

Диссертационная работа представляет собой законченное исследование, в которой содержится решение важной научной задачи современной органической химии. Работа полностью соответствует требованиям п.9-11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением № 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года, а её автор – Борисова Светлана Васильевна – заслуживает присуждения степени кандидата фармацевтических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Доктор химических наук (1.4.3), профессор,
СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава
России, кафедра общей, биоорганической,
фармацевтической химии
профессор



Решетов Павел Владимирович

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112
Телефон: +79172065481
e-mail: reshetoff_pv@mail.ru
10.09.2023.

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Подпись Решетова П.В. заверяю:

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:
Начальник ОК СГМУ



Olga V. Vetrovskaya