

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО» МИНОБРНАУКИ РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 21.09.2023

О присуждении Борисовой Светлане Васильевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе спиросочленённых пирролидинов и пирролизидинов» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 28.06.2023 (протокол заседания №11) диссертационным советом 24.2.392.03, созданным на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, утвержден приказом Минобрнауки России № 75-нк от 15 февраля 2013 г.

Соискатель Борисова Светлана Васильевна, 1991 года рождения.

В 2013 году соискатель окончила ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», в 2021 году окончила аспирантуру ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», работает инженером кафедры органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России.

Диссертация выполнена на кафедре органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Сорокин Виталий Викторович, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», профессор кафедры органической и биоорганической химии.

Официальные оппоненты:

Гейн Владимир Леонидович, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой общей и органической химии, Пурыгин Петр Петрович, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», профессор кафедры неорганической химии, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева» (г. Астрахань) в своём положительном заключении, подписанном Великородовым Анатолием Валериевичем, докт. хим. наук, проф., проф. кафедры химии и Джигола Людмилой Александровной, канд.хим. наук, зав. кафедрой химии, указала, что: «...Не во всех схемах литературного обзора дается расшифровка радикалов. Кроме того, отсутствует единообразие при обозначении заместителей... На стр. 22 желательно дать название подложки NP. Хотелось бы узнать, что представляет собой соединение MI-888. На с.11 указано, что азометинилиды могут существовать в S и W-формах, а на с.47 указана U-форма илида..., отсутствует объяснение результатов, приведённых в табл. 2.2.2. Непонятно, проводились ли реакции в одном или разных растворителях... В диссертации дублируются данные спектров ЯМР ^1H и элементного анализа в таблицах и экспериментальной части. Для соединения 6 разница найдено/вычислено превышает допустимые значения. В экспериментальной части для соединения 4a неверно указана брутто-формула соединения. В ряде случаев количество протонов в спектре ЯМР ^1H в таблицах и в экспериментальной части не совпадает... Считаем, что рассматриваемая диссертационная работа ... соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отвечает требованиям, установленным п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней»..., предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а ее автор, Борисова Светлана Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия...».

На диссертацию и автореферат поступили 5 положительных отзывов из 5 организаций. Отзыв к.х.н., доцента кафедры биоорганической химии и технической микробиологии Кубанского государственного технологического университета Т.А. Строгановой: «В тексте автореферата нигде не указано, что представляют из себя продукты реакции (масло, кристаллы)...Предпринимались ли автором попытки проведения РСА хотя бы некоторых представителей

синтезированных соединений?...Чем обусловлен выбор изопропанола в качестве растворителя для проведения реакции циклоприсоединения? Проводился ли подбор растворителя?...Стр. 11: взаимодействие бензилиденмалонитрилов и илидов на основе изатина и пролина проводится в изопропаноле..., а кипячение полученной диастереомерной смеси проводят в этаноле. С чем связана замена растворителя? Пробовала ли автор проводить реакцию бензилиденмалонитрилов, илида и пролина сразу при кипячении? И сразу в изопропаноле? Может быть, в этом случае можно было бы получить только продукт **12**?». Отзыв д.х.н., проф. кафедры органической химии Воронежского государственного университета Крысина М.Ю. – без замечаний. Отзыв д.х.н., проф. кафедры органической химии Пермского государственного национального исследовательского университета С.Н. Шурова – без замечаний. Отзыв д.х.н., зав. кафедрой общей и органической химии Саратовского государственного медицинского университета П.В. Решетова – без замечаний. Отзыв к.х.н, химика-технолога лаборатории по разработке новых продуктов ООО «ВИК – здоровье животных»(г. Белгород) Т.В. Аниськовой: «На странице 12 автореферата в таблице 1.4.1 доля образованных изомеров для *e* превышает 100%...».

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК – 4 работы, 5 статей в сборниках научных трудов, 5 тезисов докладов. Во всех работах Борисова С.В. участвовала в постановке задач, проведении эксперимента, обработке и интерпретации полученных результатов и написании статей. Основные работы:

1. Борисова С.В., Сорокин В.В., Клочкова И.Н. Синтез спиропирролизидинов, содержащих хиноксалиновый и пиррольный фрагменты // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология, 2023, Т.23, №2, С.175-184.
2. Борисова С.В., Сорокин В.В. Синтез новых спироиндолинопирролидинов// Журнал общей химии, 2022, Т. 92, № 1. С. 22-30.
3. Борисова С.В., Сорокин В.В. Синтез полизамещенных спиропирролидинов с использованием 2-ацетилфурана, 2-ацетилтиофена и 2-ацетилпиррола // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология, 2021, Т. 21, №3. С. 254-259.
4. Рогачева С.М., Жутов А.С., Шилова Н.А., Клочкова И.Н., Борисова С.В. Оценка рострегулирующей активности и экотоксичности диарилидензамещенных циклогексанонов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология, 2020. Т. 20, №2. С. 137-145.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетенцией в области синтеза гетероциклических соединений, наличием публикаций по данной тематике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны эффективные подходы к синтезу замещённых спиросочленённых пирроли(зи)динов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения фенилэтенон, содержащих электроноакцепторные заместители (гетероил, нитрил) и азометин-илидов, получаемых *in situ* конденсацией карбонильных соединений (изатина, нингидрина, инденохиноксалинона) и N-нуклеофилов;

доказано наличие закономерностей структурного и пространственного строения продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения в зависимости от строения исходных веществ и условий реакции;

обнаружены и исследованы взаимные изомерные превращения спиро-пирролизидиндикарбонитрилов в растворах органических растворителей, а также их зависимость от условий и заместителей;

предложены оригинальные вероятные схемы для ранее неизвестных процессов изомеризации и трансформации, зафиксированных в ходе синтеза новых спиро-пирролизидинов, и включающие новые примеры ретро-1,3-диполярного циклоприсоединения и реакции ретро-Манниха;

доказана эффективность взаимодействия синтезированных соединений с белком-мишенью MDM2, которая обуславливает их потенциальные противоопухолевые свойства, показано влияние заместителей спироиндолинопирролизидинов на этот процесс.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изучена зависимость между строением исходных азометин-илидов (диполей) и фенилэтенон (диполярофилов), с одной стороны, и пространственным строением молекул продукта – с другой;

показаны важная роль строения азометин-илида и несущественное влияние гетероциклических заместителей енонов на протекание диполярного циклоприсоединения, что дополняет сведения о границах применимости указанной реакции в регио- и стереонаправленном синтезе спиросочленённых пирролидинов и пирролизидинов;

доказано, что при взаимодействии бензилиденмалонитрилов с илидом, полученным *in situ* конденсацией изатина и пролина, образуется смесь

взаимопревращающихся спироиндолинопирролизидинов, что с учётом предложенных схем расширяет и дополняет теоретические представления о реакциях ретро-1,3-диполярного циклоприсоединения и ретро-Манниха; применительно к проблематике диссертации результативно применен комплекс современных методов исследования, в числе которых одномерные ЯМР ^1H , ^{13}C и двумерные HSQC, COSY, HMBC, NOESY спектральные методики, молекулярный докинг, предоставившие достоверную, имеющую научную новизну, информацию о структуре и пространственных особенностях строения новых веществ, возможностях их образования, изомеризации и взаимодействия с биомолекулами.

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

разработаны эффективные селективные способы получения спиросочленённых пирролидинов и пирролизидинов, содержащих индольный, инденовый, хиноксалиновый фрагменты, а также гетероароильные, арильные и нитрильные заместители;

представлены методики многокомпонентных и постадийных синтезов ранее неизвестных сложнопостроенных потенциально биологически активных спиропирролидинов и спиропирролизидинов;

определена перспективность изучения противоопухолевой активности синтезированных соединений, показаны ключевые фрагменты, от модификации которых зависит улучшение противоопухолевых свойств.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

корректное использование инструментальных методов исследования на современном сертифицированном оборудовании (спектрометр ядерного магнитного резонанса Varian-400, программно-аппаратный анализатор VarioMicroCube); согласованность выводов, полученных в результате анализа экспериментальных данных, с теоретическими основами органической химии (в частности, с теорией согласованных реакций), а также отсутствие противоречивости представленных обобщений и механизмов взаимодействий с известными фундаментальными представлениями и опубликованными экспериментальными данными.

Личный вклад соискателя состоит в планировании, организации и проведении исследований, интерпретации результатов, участии в формировании научных положений и выводов, обсуждении результатов и их апробации на конференциях, а также публикации основных положений диссертации в профильных журналах.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие замечания и вопросы:

Официальный оппонент Гейн В.Л.: «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-диОСН₃, 2,4,6-триОСН₃», в то время как по правилам следует записывать «3,4-Cl₂, 3,4-(ОСН₃)₂, 2,4,6-(ОСН₃)₃». Подобные неточности присутствуют и в других таблицах...Полученные автором соединения по прогнозу...могут обладать противоопухолевой активностью... Почему данные вещества или хотя бы одно из них не прошли испытания на соответствующий вид активности и токсичности? ...В диссертации отсутствуют ссылки на собственные работы. В автореферате в списке литературы под номером 4 приведена статья, материал которой не включен в диссертацию... Отсутствуют данные ИК, масс-спектров и рентгеноструктурного анализа... 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...В ряде случаев в экспериментальной части присутствуют сигналы NH протонов, которых нет в таблицах...При описании методики проведения реакций в экспериментальной части приводится четкая температура проведения реакции..., может, лучше было, указать хотя бы узкий, но интервал температур. Для соединений 4a-e указано, что осадок перекристаллизовывали из смеси этанол/вода, но не указано соотношение растворителей...».

Официальный оппонент Пурыгин П.П: «...Автором постулируется селективность описанных превращений..., однако выходы не превышают 80%... Почему не учитывается возможность наличия других невыделенных изомеров в реакционной смеси?...Отсутствие квантово-химических расчетов усложняет рассуждения об особенностях механизма и причинах реализации определённого переходного состояния... Проведение реакции с получением 11H-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 11H-индено[1,2-b]хиноксалин-11-она...На основании каких рассуждений была выбрана мишень для проведения молекулярного докинга? Является ли исследование противоопухолевой активности приоритетным для синтезированных продуктов? Почему молекулярный докинг был проведён только

для спироиндолинопирролизидинов...? В экспериментальной части при описании методик синтезов нет данных по количествам растворов для промывки осадка и их перекристаллизации, а также по соотношениям растворителей в смесях... 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..., на рисунках... номера аминокислотных остатков не указаны, на рисунке 2.6.6. очень низкое качество изображений... Нет анализа возможных водородных связей лигандов с активным центром MDM2; энергии связывания должны быть в кДж/моль, а не ккал/моль... В тексте диссертации имеются опечатки и неточности...».

Официальные оппоненты отметили, что высказанные замечания не снижают общего положительного впечатления о работе и имеют рекомендательный характер.

В процессе дискуссии выступили члены диссертационного совета: проф. Панкратов А.Н., проф. Штыков С.Н., проф. Кривенько А.П., проф. Клочкова И.Н., проф. Егорова А.Ю. Членами диссертационного совета были отмечены положительные стороны работы, критических замечаний высказано не было.

Соискатель Борисова Светлана Васильевна ответила на все вопросы, задаваемые ей в ходе заседания, согласилась с частью замечаний и привела собственную аргументацию относительно влияния гетероильных заместителей на активность енонов в качестве диполярофилов.

На заседании 21 сентября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Борисовой С.В. ученую степень кандидата химических наук за решение научной задачи, имеющей значение для развития органической химии в области согласованных реакций, применённых для построения потенциально биоактивных спиросочленённых гетероциклических систем ряда пирролидина и пирролизидина.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
Ученый секретарь диссертационного совета
23.09.2023



Горячева Ирина Юрьевна

Русанова Татьяна Юрьевна