

ОТЗЫВ

официального оппонента Газиевой Галины Анатольевны
на диссертационную работу Новоторцева Владимира Константиновича на
тему «Синтез спиропроизводных селеногидантоинов», представленной на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям
1.4.3 – органическая химия и 1.4.8 – химия элементарорганических
соединений.

Синтез новых биологически активных соединений входит в число приоритетных задач современной органической химии. Большое внимание уделяется спиропирролидиноксиндолам, которые стали популярны после открытия во второй половине XX века ценных фармакологических свойств ряда природных алкалоидов, таких как спиротрипростатин В, хорсфилин и митрафиллин. Производные гидантоина и тиогидантоина, спиросочлененные с пирролидиноксиндольным фрагментом, ингибируют белок-белковое взаимодействие p53-MDM2 и таким образом подавляют пролиферацию опухолевых клеток. Органические соединения селена также являются перспективными антипролиферативными агентами, которые проходят клинические испытания для терапии рака, например эбселен и этаселен. Соединения селена повышают уровень активных форм кислорода в опухолевых клетках, что приводит к их гибели. Введение атома селена в молекулы спиропроизводных гидантоина может привести к повышению противоопухолевой активности соединений. В связи с этим диссертационная работа Новоторцева В.К., посвященная синтезу, исследованию антипролиферативной активности и способности генерировать активные формы кислорода спиро- и диспиропроизводных селеногидантоина, несомненно является **актуальной и практически значимой**.

Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 172 страницах и включает 29 рисунков, 17 таблиц и список цитируемой литературы из 165 наименований.

В литературном обзоре рассмотрены методы синтеза и реакции селеноамидов, селенокарбаматов, изоселеноцианатов, селеномочевин и селеногидантоинов. Содержание обзора литературы соответствует теме диссертации и гармонично связано с практической частью работы. С учетом поставленных в диссертации задач, наиболее полезными являются главы, посвященные получению и реакциям изоселеноцианатов, селеномочевин и селеногидантоинов, синтез которых, хотя и занимает небольшую часть обсуждения результатов, тем не менее, лежит в основе всех последующих экспериментальных исследований.

Цель работы заключалась в поиске и разработке синтетических подходов к спиро- и диспиропроизводным 2-селеноксоимидазолидин-4-онов с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, нитрилиминов и азометиниминов к 5-метилензамещенным селеногидантоинам, а также первичное тестирование биологической активности полученных селеносодержащих производных.

Начальный этап работы посвящен получению селеногидантоинов и их илидензамещенных по пятому положению производных в качестве диполярофилов для реакций с 1,3-диполями. Владимир Константинович получил три серии селеногидантоинов с экзоциклической двойной связью: 5-арилметилен-, 5-оксиндолилиден- и 5-метилен-2-селеногидантоины. Здесь стоит отметить разработанный автором метод синтеза 3-арил-5-метиленселеногидантоинов реакцией изоселеноцианатов с l-серином в смеси NaOH-H₂O-Py с последующей дегидратацией при комнатной температуре под действием HCl. Метод оказался эффективным и для

получения 3-арил-5-метилендигидантоинов. Далее в работе убедительно доказана возможность получения производных селеноксоимидазолонов, содержащих фрагменты спиропирролидиноксиндола, пиразолина или пиразолидина, реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, образующихся из изатина и саркозина или формальдегида и саркозина, нитрилиминов или азометиниминов к синтезированным диполярофилам. Значительное внимание автор уделяет изучению диастереоселективности проводимых реакций. Логичным завершением работы являются экспериментальные данные по определению цитотоксичности и прооксидантной активности спиропроизводных селеногидантоинов. Показано, что цитотоксичность полученных в работе селеносодержащих диспироиндолинонов близка к активности соответствующих кислород- и серосодержащих производных. Продемонстрированы прооксидантные свойства диспиро-селеногидантоин-пирролидин-индолинонов и существенный вклад в механизм их цитотоксического действия образования активных форм кислорода, что, несомненно, является еще одним достоинством работы.

В Экспериментальной части работы приведены методики получения соединений, их спектральные и физико-химические характеристики. Все синтезированные вещества охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа; для некоторых соединений получены данные рентгеноструктурного анализа.

Научная новизна и практическая значимость исследования не вызывают сомнений. Впервые предложен метод получения 5-метилензамещенных селеногидантоинов. Разработаны диастереоселективные методы синтеза диспироиндолинонов на основе 2-селеногидантоинов, содержащих индолиновый фрагмент, реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-метилензамещенным 2-селеногидантоинам. Установлено, что 1,3-

диполярное циклоприсоединение азометиниминов и нитрилиминов к 5-метилен-2-селеногидантоинам протекает диастереоселективно. Обнаружены цитотоксичность и анти-/прооксидантные свойства полученных селеносодержащих производных.

Достоверность полученных в работе результатов определяется использованием для идентификации новых соединений комплекса физико-химических методов анализа: одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Работа прошла апробацию на российских и международных конференциях. По материалам диссертационной работы опубликованы 4 статьи в российских и международных научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены. **Представленные в работе научные положения, выносимые на защиту, выводы и заключения являются обоснованными и в полной мере следуют из текста обсуждения результатов.** Автореферат и публикации отражают основное содержание диссертации.

Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.3 – Органическая химия по направлениям (1) Выделение и очистка новых соединений, (10) Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений, а также 1.4.8 – Химия элементоорганических соединений по направлениям (2) Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений, (6) Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

По работе имеется ряд вопросов и замечаний, в основном дискуссионного характера, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования:

1) Почему не все синтезированные в работе селеномочевины и селеногидантоины были использованы для получения арилметилен- или оксиндолилиденпроизводных? Были ли попытки ввести в соответствующие реакции селеномочевины **14,15** и селеногидантоин **17**?

2) При получении 3-арил-5-метилен-2-селеногидантоинов **55-58** наличие донорных групп в арильном заместителе исходных изоселеноцианатов повышает выход целевых соединений. А соединения с акцепторными заместителями в арильном фрагменте в принципе невозможно получить? Не пробовали ли использовать бромарилизоселеноцианат?

3) В схеме 142 (стр. 79) N-Me фрагмент пирролидинового цикла в син-экзо и син-эндо диастереомерах должен быть в соседнем положении (рядом с оксиндольным фрагментом).

4) По той же схеме (142, стр. 79) возник вопрос: что имеется в виду под *анти*- и *син*-подходами? Относительно чего *анти*- и *син*-? Предлагаю автору рассмотреть вариант, когда имеют место два подхода азометинилида к Z-изомеру диполярофила: экзо и эндо. В результате экзо-подхода азометинилида «сверху» и «снизу» плоскости двойной связи (анти-экзо и син-экзо на схеме 142) образуется рацемат, который выделяет автор. В результате эндо-подхода мог бы образоваться второй рацемат (син-эндо и анти-эндо на схеме). Еще 4 стереоизомера (2 рацемата, образования, которых также не наблюдается) могли бы теоретически образоваться в результате экзо- и эндо-подходов азометинилида к E-изомеру диполярофила.

5) Аналогичный вопрос по схеме 146 (стр.83). Что такое син- и анти? В тексте диссертации совершенно верно причиной диастереоселективности

процесса названа *Z*-конфигурация двойной связи диполярофила. В таком случае в результате подходов азометинида к диполярофилу с *Z*-конфигурацией двойной связи «сверху» и «снизу», обозначенных на схеме как анти- и син-, должен образоваться рацемат, который выделяет автор. Другой рацемат, который не образуется и который обозначен на схеме как анти-, не образуется потому, что он мог бы образоваться только из диполярофила с *E*-конфигурацией двойной связи.

6) В экспериментальной части на стр. 119 и 121 слено- и тиогидантоины некорректно названы селеноксо- и тиоксогидантоинами.

7) В названиях спиросоединений заместители в индолиноновом фрагменте должны быть вынесены из названия диспироциклической системы [имидазолидин-5,3'-пирролидин-2',3''-(5''-бром)индолин] в префикс наряду с другими заместителями.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Заключение по диссертационной работе в целом. В целом диссертационная работа представляет собой завершенное научное исследование на актуальную тему синтеза новых спирогетероциклических производных селеногидантоина с потенциальным противоопухолевым действием. По актуальности поставленных задач, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности выводов, объему выполненных исследований диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.8 – Химия элементоорганических соединений (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена

согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, **соискатель Новоторцев Владимир Константинович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений.**

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории азотсодержащих соединений
ФГБУН Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) Газиева Галина Анатольевна

«03» ноября 2023 г.

Специальность, по которой официальным
оппонентом защищена диссертация 02.00.03 – «органическая химия»

Тел. 8 499 1358817

E-mail: gaz@ioc.ac.ru

Адрес официального места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Подпись д.х.н. Газиевой Г.А. удостоверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН

Старший научный сотрудник,

кандидат химических наук

Коршевец Ирина Константиновна