

## ОТЗЫВ

Официального оппонента Авериной Елены Борисовны на диссертационную работу Новоторцева Владимира Константиновича «Синтез спиropyропроизводных селеногидантоинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – органическая химия и 1.4.8 – химия элементоорганических соединений

В последние десятилетия сохраняется неизменный интерес к селенсодержащим соединениям, что связано с уникальными физиологическими функциями селенопротеинов в клетках живых организмов, широким спектром биологической активности (противовирусной, противоопухолевой, антигипертензивной, антимикробной, анти- или прооксидантной) синтетических селеноорганических соединений, а также возможностью использования их в качестве новых полупроводниковых материалов. Одним из важных направлений развития химии селеноорганических соединений является поиск новых структур с антипролиферативной активностью, которые могут найти применение при разработке противораковых препаратов. Хотя точный механизм цитотоксического действия органических соединений селена не установлен, имеются доказательства, что они регулируют окислительно-восстановительные процессы в клетках, выполняя роль антиоксидантов или прооксидантов, в зависимости от структурного типа и дозы препарата. При этом введение атомов селена в молекулы известных мишень-ориентированных соединений с высокой противораковой активностью может приводить к получению препаратов комбинированного действия. Ранее в лаборатории проф. Белоглазкиной Е.К. было показано, что спиropyциклические производные гидантоина и тиогидантоина, содержащие индолиноновый фрагмент, являются эффективными низкомолекулярными ингибиторами онкобелка MDM2 и демонстрируют значительный цитотоксический эффект в

экспериментах *in vitro* и *in vivo*. В связи с этим биоизостерическая замена кислорода или серы карбонильной\тиокарбонильной группы гидантоинов на Se представляется перспективной стратегией получения биологически активных веществ высокой эффективности. Таким образом, тематика диссертационной работы Новоторцева В.К., посвященной дизайну и разработке методов синтеза новых спироциклических производных селеногидантоинов, является, безусловно, **актуальной**.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, включающего 165 наименований. Диссертация изложена на 172 страницах, содержит 156 схем, 17 таблицы, 29 рисунков. Представленные в диссертационной работе результаты в полной мере отражены и в автореферате.

Во *Введении* автор обосновывает актуальность выполненного исследования, указывает его цель и задачи, демонстрирует научную новизну и практическую значимость полученных результатов, их апробацию.

*Литературный обзор* посвящен систематизации методов формирования селенокарбамоильного фрагмента (N-C=Se) в различных классах селеноорганических соединений, таких как селеноамиды, селенокарбаматы, изоселеноцианаты, селеномочевины и селеногидантоины. Обзор включает 5 основных разделов, в каждом из которых приводятся методы синтеза соответствующих классов соединений из необходимых предшественников и различных селенсодержащих реагентов, а также с участием элементарного селена. В обзоре анализируются условия протекания реакций и в ряде случаев приводятся механизмические схемы образования селеноорганических соединений. Также для каждого класса рассмотренных соединений обсуждаются наиболее характерные направления дальнейших превращений, включающих усложнение C-скелета, дополнительную функционализацию, образование гетероциклических фрагментов.

Литературные данные тщательно систематизированы и обобщены, что позволило автору обозначить область собственных новых исследований и сформулировать **цель работы**, которая заключалась в разработке методов синтеза спироциклических производных 2-селеноксоимидазолидин-4-онов с ожидаемой биологической активностью на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения различных диполей к 5-метиленселеногидантоинам.

Центральная часть диссертационной работы – глава «*Обсуждение результатов*» изложена в четырех разделах, в которых рассматриваются синтетические подходы к 5-метилен-, 5-арилиден- и 5-индолиден-2-селеногидантоинам, описывается разработка методов синтеза спироциклических структур на их основе, а также приводятся данные по скринингу цитотоксичности и прооксидантной активности синтезированных соединений. **Обоснованность положений**, выносимых на защиту, в полной мере обусловлена текстом обсуждения результатов.

В ходе выполнения диссертационного исследования В.К. Новоторцевым был получен ряд новых важных и интересных результатов, которые определяют **Научную новизну и Практическую значимость работы**. В частности, для всех 2-селеногидантоинов, содержащих экзоциклическую двойную связь у атома углерода C5, были предложены рациональные синтетические подходы из доступных исходных реагентов. Следует отметить, что автору удалось разработать оригинальный метод получения неизвестных ранее 5-метилен-2-тио- и 5-метилен-2-селеногидантоинов на основе реакции L-серина и арилизотио- или арилизоселеноцианатов. Наиболее значимая часть диссертационного исследования включает разработку диастереоселективных методов синтеза новых структурных типов спиро- и диспироциклических производных 2-селеногидантоинов с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, азометиниминов и нитрилиминов к различным 5-метилен-2-селеногидантоинам, содержащим ди-, три- или

тетразамещенную экзоциклическую двойную C=C-связь. Автор впервые изучил селеносодержащие гидантоины с экзоциклической двойной связью в реакциях с двумя типами азометинилидов, в результате чего был разработан препаративный диастереоселективный метод синтеза селеносодержащих диспироциклических индолинонов, представляющих интерес в качестве низкомолекулярных ингибиторов онкобелка MDM2. Также на примере реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и азометиниминов к 5-метиленселеногидантоинам было продемонстрировано, что разработанный автором метод носит общий характер и позволяет конструировать различные типы спироциклических соединений, в том числе, Se-содержащие гетероциклы за счет циклоприсоединения диполей по двойной связи C=Se. К заслугам диссертанта следует отнести тщательно проведенный анализ стереохимии процессов циклоприсоединения с использованием методик двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа. Хочется также обратить внимание, что в рамках диссертационной работы впервые была проведена оценка цитотоксической и прооксидантной активности для двух серий Se-содержащих индолинонов и показана перспективность дальнейшего изучения данного класса соединений.

Безусловно, проведенные исследования представляют интерес для развития **теоретических представлений** о влиянии различных структурных фрагментов замещенных 5-метилен-2-селеногидантоинов и природы 1,3-диполей на хемо-, регио- и диастереоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, при этом полученные автором результаты имеют также очевидную **практическую значимость**, поскольку изученные реакции можно рассматривать как общие методы синтеза новых спироциклических производных 2-селеногидантоина, представляющих интерес для изучения противораковой активности.

*Экспериментальная часть* содержит описание синтеза соединений, их спектральные и аналитические данные, а также характеристики используемых в работе приборов. Следует особо отметить, что разработанные экспериментальные методики позволяют в большинстве случаев получать целевые соединения в диастереомерно чистом виде с приемлемыми выходами. **Достоверность** полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех полученных соединений с использованием современных спектральных методов анализа ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{77}\text{Se}$  спектроскопии, в том числе, с применением двумерных методик, ИК спектроскопии. Брутто-формулы новых соединений подтверждены масс-спектрами высокого разрешения, кроме того, для некоторых ключевых соединений выполнен рентгеноструктурный анализ.

Автор выполнил большой объем экспериментальной работы высокого уровня. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в 4 статьях в ведущих зарубежных и российских журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов научно-квалификационных работ. Материалы диссертации также были апробированы на 5 российских и международных конференциях. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Новоторцева В. К. можно заявить, что **цель работы достигнута** и все *запланированные задачи выполнены*. Принципиальных недостатков в работе Новоторцева В. К. нет. Замечания не затрагивают сущность работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

- С учетом целей и задач диссертационной работы в литературном обзоре было бы полезно кратко обсудить реакции 1,3-диполярного

циклоприсоединения с участием метилидентиогидантоинов, которые являются прототипами изучаемых в работе соединений.

- Автор приводит механистические схемы получения 5-арилиден- и 5-индолиденселеногидантоинов в щелочной среде (схемы 123 и 127), при этом на одной из стадий допускает участие протона (должна быть молекула  $H_2O$ )

- При оптимизации условий получения 5-метилендио- и 5-метиленселеногидантоинов в качестве наилучших были выбраны условия дегидратации гидроксиметильного фрагмента под действием соляной кислоты, при этом в ряде случаев выходы продуктов не превышают 50%. Пробовал ли автор использовать другие минеральные кислоты при разных температурах для дегидратации? Также с учетом хороших выходов 1-бензил-5-метиленселеногидантоинов в условиях кипячения с триэтиламинем, применялась ли эта методика для незамещенных по положению 1 аналогов?

- Большинство реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения проводилось при нагревании, однако серия соединений 121-124 получена при комнатной температуре с низкими выходами. Проводилась ли оптимизация условий их получения?

- Автору следовало бы привести расшифровку данных табл. 17 и рис. 29 (диссертация), которые касаются изучения биологической активности полученных соединений. Также было бы полезно привести для сравнения данные МТТ теста для тио- и кислородсодержащих аналогов наиболее активного из изученных соединений в табл. 16 (диссертация).

- Хотя доказательство структуры спироциклических производных селеногидантоина не вызывает сомнений, было бы желательно в большей степени использовать для их характеристики данные ЯМР  $^{13}C$  спектроскопии. В частности, для серий соединений **100-106**, **111-116**, **121-124**, **125-130** спектры ЯМР  $^{13}C$  приводятся лишь для выборочных гетероциклов. Также для описанных соединений в экспериментальной части не приводятся литературные ссылки.

- В автореферате и диссертации имеются опечатки, неудачные выражения, например, имеется несоответствие ссылок 16 (стр. 77), 161, 162 (стр. 103-104) тексту диссертации; на стр. 71 в тексте реагент EDC, а в табл. 132 – DCC; на стр. 72 для соединения 50 в тексте указан выход 73%, а в табл. 133 – 78%; на рис. 21 не указано соединение, для которого приведен спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ; нет единообразия в указании названий журналов в списке литературы. Неудачное выражение: “...селективная токсичность с нацеливанием на один из механизмов клеточного деления”.

В целом, отмеченные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования, которое представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему.

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».

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. Результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития

синтетических подходов к практически значимым производным селеногидантоина спироциклического строения, а ее автор, **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

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета МГУ

Аверина Елена Борисовна

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: [elaver@med.chem.msu.ru](mailto:elaver@med.chem.msu.ru)

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет

14 ноября 2023 г.