

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертационную работу на соискание ученой степени
кандидата химических наук Зелиной Елены Юрьевны на тему:
«Последовательность “кислотный гидролиз замещенных фуранов –
внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра” в синтезе
1,2-аннелированных пирролов»
по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Фундаментальную и прикладную значимость работы ЗЕЛИНОЙ Е.Ю. определяет, в первую очередь, выбор объектов исследования, каковыми стали 1,2-аннелированные пирролы, важность которых в химии гетероциклических соединений не подлежит сомнению. Действительно, круг практического применения замещенных пирролов поистине многообразен, от их использования в промышленности и техники (органические проводники и полупроводники, производство пластмасс, высокоэффективные красители и аналитические реагенты), до медицины и фармакологии.

Наличие в составе многих физиологически активных как природных, так и синтетических соединений, в числе которых целый ряд лекарственных препаратов, каркасов, состоящих из 1,2-аннелированных пирролов, связывают с проявлением ими различных видов биологической активности, в том числе: антибактериальной, противогрибковой, противоопухолевой и др. Столь высокий спектр биологической активности связан со способностью гетероатомов, в нашем случае – атомов азота, эффективно связываться с различными молекулярными биомолекулами.

Все вышеуказанное уже обуславливает повышенный интерес к разработке и изучению разнообразных методов синтеза соединений рассматриваемого класса.

Хорошо известным и отработанным, как представлялось оппоненту до недавнего времени, подходом к синтезу замещенных пирролов является межмолекулярное взаимодействие 1,4-дикарбонильных соединений с

аммиаком или первичными аминами, известное как реакция Пааля-Кнорра, приводящая к образованию в структуре целевого продукта двух аннелированных гетероциклов.

С точки зрения оппонента, диссертантом выбрано весьма перспективное направление модификации указанной реакции, направленное на уменьшение количества стадий с целью получения целевых продуктов с высокими выходами, минуя стадии выделения и очистки промежуточных соединений, что существенно экономит трудовые ресурсы и снижает материальные затраты.

Низкая доступность исходных аминодикарбонильных соединений вносит дополнительные трудности при синтетической реализации рассматриваемого подхода. И здесь весьма оригинально смотрится предложенный в работе подход с использованием в качестве реагента производных фурана, которые в кислых условиях можно рассматривать в качестве синтетических эквивалентов 1,4-дикетонов.

Диссертация соискателя построена по классической, «университетской», схеме, которая включает: (1) предпосланный самой работе список сокращений, используемых в работе; (2) введение, включающее обоснование актуальности исследования, основные цели, объекты и предметы исследования; научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту; (3) литературный обзор; (4) обсуждение результатов собственного исследования; (5) экспериментальную часть; (6) списка литературы и (7) приложения.

Взяв за основу предложенную диссертантом схему, детальный анализ выносимого на защиту материала начнем с литературного обзора, посвященного внутримолекулярным превращениям фурановых аминов в синтезе азагетероциклов. Действительно, именно эти соединения, благодаря своему высокому синтетическому потенциалу являются перспективными субстратами для получения целого ряда азотсодержащих гетероциклов, часть

из которых стала объектами исследований рецензируемой диссертационной работы. В обзоре рассмотрены вопросы структурной модификации ароматических систем путем деароматизации замещенных фуранов под действием электрофилов и нуклеофилов. В первом случае, это деароматизация в условиях металлокомплексного катализа, а также электрофильная и радикальная спироциклизация без участия комплексов металлов, представляющие интерес с точки зрения поиска новых биологически активных веществ. Деароматизация под действием нуклеофилов (второй случай) возможна путем активации ароматического ядра за счет введения, например: (1) электроноакцепторных групп; (2) кислот Бренстеда или Льюиса и др.

Безусловным достоинством обзора является его глубина и, вместе с тем, актуальность: диссертант изложил и обсудил экспериментальные данные большого числа исследований, опубликованных в широком диапазоне времени (конец 1980 – 2020 гг.). Обзор, вводя читателя в круг проблем и задач, решаемых диссертантом в своем исследовании, читается легко и с большим интересом. Все выше сказанное позволяет рекомендовать его, после соответствующей доработки, к публикации.

Проведенный диссертантом анализ литературных данных позволил сформулировать и основные задачи исследования, решение которых позволило диссертанту в итоге достичь заявленной цели исследования, а именно: постадийно изучить особенности протекания внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра.

Структурно следующая часть диссертации, (4), выстроена достаточно традиционно и логично, в ней представлены и обсуждаются результаты собственных исследований автора. Она начинается с введения и описания методов синтеза производных пирроло[1,2-х][1,4]дiazепина, подкласса 1,2-гетероаннелированных пирролов, содержащих 1,4-дiazепиновый фрагмент, конденсированный с пиррольным циклом. Важно отметить, что в силу

синтетической труднодоступности, данный класс соединений к моменту исследований диссертанта можно считать относительно малоизученным.

В рассматриваемом разделе, на основе изученных данных об особенностях протекания рециклизации фурфуриламинов, разработаны два подхода к синтезу пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-3-онов. Предложенный диссертантом одnoreакторный метод позволил не только упростить, но и существенно повысить выходы целевых продуктов, в том числе неизвестных ранее, производных пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-3-она.

Из полученных в работе диссертантом результатов, прежде всего, хотелось бы отметить следующие:

1. Детальное изучение последовательности «раскрытие фуранового ядра – восстановительная циклизация в условиях реакции Пааля-Кнорра» для синтеза бензаннелированных пирроло[1,2-д][1,4]дiazепинов и их гетероциклических аналогов, позволившее, в т.ч., показать, что восстановительная циклизация ряда замещенных 1,4-дикетонов приводит к целевым продуктам с высокими выходами. Е.Ю. ЗЕЛИНОЙ установлено, что в случае структур с дополнительной нитрогруппой выхода конечных продуктов снижаются весьма драматически и не превышают 25%! Этот факт автор связывает с протеканием побочных процессов олигомеризации, что представляется оправданным.

2. Образование бензимидазолов в реакции восстановления замещенных по метиленовому фрагменту 1,4-дикетонов представляется достаточно неожиданным, но, впрочем, вполне объяснимым стерическими препятствиями, вследствие наличия объемного (фенильная группа) заместителя. Это может пролить свет на тонкие особенности механизма изучаемого процесса.

По мнению оппонента, обсужденные выше результаты могут составлять основную научную новизну работы.

Экспериментальная часть содержит общие сведения (исходные реагенты, методы анализа, приборное обеспечение, описание хроматографических методов анализа); описание методов синтеза; условия проведения РСА и данные, полученные указанным методом для 4 соединений. Как следует из представленного в разделе 3.4. (биотестирование) материала, классические биологические тесты на противоопухолевую активность проводились на 2-х опухолевых клеточных линиях и на 2-х условно нормальных линиях клеток, а также с положительным контролем (доксорубин, зарегистрированный препарат).

В приложении к диссертационной работе представлены данные по цитотоксичности (CC50, мкМ) пирроло[1,2-х][1,4]дiazепинов (приложение 1) и результаты первичной оценки цитотоксичности (CC50, мкМ) бенз-, гетаренаннелированных пирроло[1,2-d][1,4]дiazепинов (приложение 2).

Е.Ю. ЗЕЛИНОЙ разработаны новые синтетические методы, позволившие провести синтез около 150(!) производных пирроло[1,2-х][1,4]дiazепинов и бенз-аннелированных пирроло[1,2-d][1,4]дiazепинов и их гетероциклических аналогов. Строение синтезированных в работе соединений подтверждено современными физико-химическими методами не только в конденсированной (спектроскопия ИК и ЯМР высокого разрешения, масс-спектрометрия), но и в твердой фазе. Кроме того, автор безусловно обладает хорошими экспериментальными навыками, позволившими ему вырастить 4 кристалла для изучения методом РСА.

Содержание опубликованных работ и автореферата соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний по работе, которые бы ставили под сомнения, сделанные на ее основе выводы и основные положения, выносимые на защиту, у оппонента нет. Отметим некоторые недочеты, часть из которых носят, безусловно, дискуссионный характер. Их можно рассматривать как пожелания диссертанту для планирования будущих экспериментов.

1. Сами реакции, ставшие объектом диссертационного исследования, представляют несомненный интерес, в первую очередь благодаря, как убедительно показано в работе, до конца еще не раскрытому их синтетическому потенциалу. Так, представляет интерес изучение методами квантовой химии особенностей протекания *one-pot* метода для серии замещенных пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-3-онов, приводящего к более низкому выходу продуктов в случае использования стерически нагруженных реагентов.
2. Вывод о том, что наличие алкильного или арильного радикала у атома азота амидного фрагмента у биологически активных пирролодiazепинов оказывает важное влияние на их фармакологические свойства (стр. 46 диссертации) очевидно излишне упрощен. С целью установления влияния того или иного фармакофорного фрагмента на проявляемую биологическую активность целесообразно, по мнению оппонента, было бы актуально использовать QSAR (*in silico*) методы. Это позволило бы установить насколько перспективны соединения рассматриваемой группы в селективной противоопухолевой терапии опухолей, экспрессирующих, например, c-Met рецептор или отвечают за усиление иммунного противоопухолевого ответа в сочетании с иммуноонкологическими препаратами.
3. Диссертант справедливо упоминает о том, что конденсированные пирролы обладают разными видами биологической активности, например, антибактериальной, противогрибковой, противомаларийной, противоопухолевой, антипсихотической и др. К сожалению, в работе оппоненту не удалось найти ответа на вопрос, почему, при всем разнообразии видов активности, для проведения биологического тестирования была выбрана именно противоопухолевая активность.
4. В списке сокращения представляется целесообразным указать, что такое CC50 (оценка цитотоксической концентрации веществ,

вызывающая гибель 50% жизнеспособных клеток хозяина или условно нормальных клеток, как в работе).

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.03 – «Органическая химия» (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 приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Зелина Елена Юрьевна полностью заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, доцент,

профессор РАН,

заведующий кафедрой химии лечебного факультета, заведующий отделом медицинской химии и токсикологии НИИ трансляционной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Негребецкий Вадим Витальевич

3 февраля 2022

Контактные данные:

Тел: ; e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена
диссертация:

02.00.03 – «Органическая химия»

Адрес места работы:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, кафедра химии лечебного
факультета и отдел медицинской химии и токсикологии НИИ трансляционной
медицины

Тел: _____ ; e-mail: _____

Подпись заведующего кафедрой химии

лечебного факультета ФГАОУ ВО

«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Негребецкого В.В. заверяю,