

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н. Ширинян В. З. (председатель), д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю., д.х.н. Старосотников А. М., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации Стрельцова Андрея Андреевича **«Синтез ди- и триспироаннелированных производных пирролидина»** (научный руководитель к.х.н. Измestьев А. Н.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия, установила:

Диссертационная работа Стрельцова А. А. «Синтез ди- и триспироаннелированных производных пирролидина» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. Вещества, содержащие в своей структуре отдельные гетероциклы, а также гетероциклические системы, широко представлены в живой природе и играют важную роль во многих биологических процессах. А потому вполне закономерно, что они привлекли особое внимание химиков-синтетиков, поскольку исторически такие соединения выделялись именно из природных источников. Вместе с тем постепенно разрабатывались и совершенствовались синтетические методы сборки гетероциклических соединений. По тому же пути прошло и изучение спиро-пирролидиноксиндолов, многие представители которых были вначале выделены из различных организмов, а в дальнейшем получены в лаборатории. В некоторых случаях этот путь от экстракционного выделения из природного сырья до синтеза в пробирке мог занимать целые столетия.

Начиная с 60-х годов XX-го века, библиотека известных спиро-пирролидиноксиндольных алкалоидов стала стремительно расширяться. Многие из них демонстрировали весьма интересные биологические свойства. Например выделенный в 1996 году из грибов *Aspergillus fumigatus* алкалоид, названный в последствии спиротрипростатином В, проявил заметную активность в отношении ряда клеточных линий рака млекопитающих. Огромный интерес к данному алкалоиду со стороны химиков-синтетиков, вызванный необходимостью его наработки для дальнейших клинических

испытаний, привёл к появлению целой плеяды полных синтезов, выполненных ведущими научными группами Данишевского, Фуджи, Карейры и многих других. Дальнейшие исследования биологической активности спиротрипростатина В позволили выявить его ингибирующие свойства в отношении MDM2 рецепторов и далее осуществить синтез усовершенствованных структур спиропирролидиноксиндольного ряда, ставших перспективными противоопухолевыми препаратами.

Часто применяемым и весьма удобным методом в полных синтезах спиротрипростатина В, а также других спиропирролидиноксиндолов является реакция [3+2]-циклоприсоединения. Она позволяет за одну стадию в сравнительно мягких условиях осуществлять конвергентную сборку сложных молекул с большим количеством стереоцентров. Число работ с применением реакции диполярного циклоприсоединения с каждым годом только росло, и в настоящее время её можно считать одним из самых удобных методов построения спиротрипростатина В, а также других спиропирролидиноксиндолов. Дальнейшее развитие этого метода открывает возможности для направленного синтеза новых спирополигетероциклических соединений, обладающих улучшенными фармакологическими свойствами.

В связи с этим, разработка синтетических путей получения и дополнительной функционализации производных пирролидина, спиротрипростатина В, а также других спиропирролидиноксиндолов, является актуальной задачей.

Новизна работы заключается в изучении региоселективности реакции 1,4-дизамещённых тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами и их эфирами, обнаружении общего характера реакции функционализированных тиазолидин-4-онов и селеназолидин-4-онов с пиридиниевыми илидами, осуществлении циклоприсоединения азометиновых илидов, генерируемых из аминокислот и различных карбонильных соединений, с электронодефицитными три- и тетразамещёнными кратными связями трёх серий 5-метилен производных тиазолидин-4-она с высокой регио- и диастереоселективностью, обнаружении возможности селективной функционализации сложноэфирных групп в составе диспиро[имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-6,3'-пирролидин-2',3''-индолинов], в том числе с проведением основно-индуцируемой циклизации, позволяющей

осуществить синтез первых примеров стерически-затрудненных триспирополигетероциклических пирролидинов.

Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке общих методов синтез новых функционализированных тиазолидин-4-онов, в том числе их 5-(2-оксоиндолин-3-илиден) и 5-(бензилилиден) производных, а на их основе разработан регио- и диастереселективный метод синтеза новых диспироциклических производных тиазолидина, содержащих фрагменты как α,β' - так и β,β' -спиропирролидиноксиндола на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения, а также принципиально новых триспироциклических производных пирролидина с нелинейным типом сочленения, кроме того для ряда соединений выявлена высокая цитотоксическая активность в отношении ряда клеточных линий рака человека.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , а также ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения). Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации.

Личный вклад соискателя состоял в аналитической работе с литературными источниками, проведении экспериментальных работ, систематизации и интерпретации полученных опытных данных. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Опубликованные материалы и автореферат полностью отражают основное содержание работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 18 публикаций, в том числе 15 по теме диссертации. Из них 8 статей опубликованы в международных базах цитирования и журналах, рекомендованных ВАК (в том числе 7 по теме диссертации), 10 тезисов на всероссийских и международных конференциях

(в том числе 8 по теме диссертации).

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа “Синтез ди- и триспироаннелированных производных пирролидина” Стрельцова А.А. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Стрельцова А. А. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н. Зубков Ф. И., Факультет физико-математических и естественных наук РУДН им. Патриса Лумумбы и к.х.н. Кукушкин М. Е., Химический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Стрельцова А. А. по теме “Синтез ди- и триспироаннелированных производных пирролидина” принято 8 сентября 2026 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н., Ширинян В. З.

д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю.

д.х.н., Старосотников А. М.

Подписи д.х.н., проф. Сухорукова А. Ю., д.х.н., Шириняна В. З., д.х.н., Старосотникова А. М. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н. И. К. Коршевец

8 сентября 2026

