

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы Сильяновой Евгении Алексеевны, выполненной на тему «**Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диа哩лпиррольным фрагментом в ряду комбretастатинов и ламелларинов**» и представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Диссертационное исследование Сильяновой Е.А. посвящено актуальной и интересной теме – разработке синтетических подходов к аналогам природного антимитотика комбretастатина А-4 на основе 3,4-диа哩лпирролов, а также ряда морских алкалоидов – ламелларинов, обладающих противоопухолевой активностью. Необходимость разработки синтеза данных соединений вызвана их небольшим количеством в природе, сложностью выделения и уроном, который тем самым может быть нанесен экологии. Таким образом, **актуальность работы не вызывает сомнений**.

Автором сформулирована цель исследования – разработать эффективный способ синтеза 3,4-диа哩лпиррол-2-карбоксилатов из доступного природного сырья, освоить синтез 3,4-диа哩лпирролов и 3,4-диа哩лпиррол-2-карбоксамидов как аналогов комбretастатина А-4 а также исследовать новые подходы к синтезу пентациклического каркаса ламелларинов и его фрагментов. Диссертационная работа изложена на 173 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, структур ламелларинов, списка литературы, библиографический список включает 213 наименований.

Научная новизна диссертации в полной мере раскрывается при изложении основных результатов, полученных Сильяновой Е.А. Исследование состоит из шести тесно связанных между собой разделов, при этом следует подчеркнуть внутреннюю логику работы: автор использует общий ключевой фрагмент – 3,4-диа哩лпиррол-2-карбоксилат, получаемый из доступного природного сырья. На основе этого фрагмента были получены аналоги комбretастатина А-4 и осуществлен синтез ламелларинов. Вначале автором синтезирована обширная серия нитростильбенов из альдегидов по реакции Анри взаимодействием с арилнитрометаном в присутствии метиламина в метаноле. Далее синтез 3,4-диа哩лпиррол-2-карбоксилатов осуществляли по реакции Бартона-Зарда, при этом диссертантам потребовалось оптимизировать условия реакции для увеличения выхода и чистоты целевых соединений – эфиров 3,4-диа哩лпиррол-2-карбоновых кислот. Далее эти соединения были превращены в кислоты, проведено их декарбоксилирование, а также синтезирована обширная серия соответствующих карбоксамидов с различными заместителями в положениях 3 и 4 пиррольного кольца и у амидного атома азота, что необходимо для увеличения растворимости соединений в воде. Следует отметить высокие выходы целевых соединений.

На следующем этапе работы была оптимизирована методика синтеза ламелларина Q, заключающаяся в тщательном подборе условий деметилирования метоксифенильных групп с использованием BBr_3 , в результате чего трехстадийный синтез из соответствующего альдегида осуществлен с общим выходом 35%, также впервые получены данные РСА этого природного соединения. Для синтеза пироллокумаринов – структурной основы ламелларинов 1-го типа – был разработан метод деметилирования полиметоксифенилпирролов с 1 эквивалентом BBr_3 , при этом наблюдалось деметилирование только одной метокси-группы, находящейся в *o*-положении с сохранением всех других алcoxси-групп, присутствующих в молекуле. В результате автором получена серия метоксизамещенных пироллокумаринов, а далее – и соответствующих гидроксипроизводных с использованием избытка BBr_3 . Таким образом, можно отметить элегантность указанного подхода, когда один и тот же реагент, будучи использован в разных количествах, позволяет получать те или иные соединения с высокими выходами.

Для синтеза пентациклических ламелларинов Сильянова Е.А. использовала реакцию [3+2] диполярного циклоприсоединения взаимодействием нитростильбенов с

получаемыми *in situ* изохинолиниевыми илидами, при этом в одну стадию были получены труднодоступные пентазамещенные пирролы, однако, автору пришлось провести трудоемкий процесс тщательного варьирования условий реакции. Синтез полного пентациклического каркаса ламелларинов был успешно осуществлен путем деметилирования BBr_3 с последующей циклизацией.

На заключительном этапе работы проведено исследование биологической активности 69 полученных соединений, которое проводили на зародышах морского ежа *Paracentrotus lividus*. Анализ зависимости антипролиферативной активности исследованных соединений от их химической структуры показал важное значение 4-метоксифенильного фрагмента в положении 4 пиррольного кольца, при этом максимум активности наблюдался именно в случае *ортого*-расположенных 4-метоксифенильного и 3,4,5-триметоксифенильного заместителей. Столь широкомасштабное изучение биологической активности синтезированных соединений дополнительно подчеркивает большую практическую значимость работы, а успешное получение автором диссертации целевых соединений с высокой степенью чистоты, необходимой для таких исследований, подтверждает высокое экспериментальное мастерство и достоверность результатов, полученных Сильяновой Е.А.

Автореферат оформлен аккуратно, графический материал подан удобно для читателя. Выводы соответствуют результатам, изложенным в автореферате, публикации полно отражают содержание выполненной работы.

По тексту автореферата можно высказать несколько несущественных замечаний:

- 1) Из текста автореферата не ясно, были ли получены в индивидуальном состоянии в качестве побочных соединений продукты **14** и **15** (как, например, побочные продукты **23**, о которых сказано, что они были выделены).
- 2) В Табл. 11 непонятна последняя строка, где приведены данные для "СА4". Значения, указанные в этой последней строке, сильно отличаются от значений во всех остальных строках. Этот факт не объясняется в тексте автореферата.
- 3) В работе встречается ряд неудачных выражений.

Указанные замечания не снижают общего целиком положительного впечатления от работы.

Таким образом, диссертационная работа Сильяновой Евгении Алексеевны по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. №426), а ее автор – Сильянова Евгения Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

доктор химических наук по специальности 02.00.03 (1.4.3.) – Органическая химия,
ведущий научный сотрудник кафедры органической химии
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова
Аверин Алексей Дмитриевич

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
химический факультет (МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет)
Телефон: +7-495-939-3571

Адрес электронной почты: averin@org.chem.msu.ru

15.11.2021

