

Отзыв

на автореферат диссертации

Сильяновой Евгении Алексеевны, выполненной на тему «Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4- диарилпиррольным фрагментом в ряду комбретастатинов и ламелларинов» и представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3-органическая химия

Пиррольный цикл в качестве фрагмента входит в структуру молекул многих биологически активных соединений, распространенных в растительном и животном мире. Он составляет ядро молекулы гема, хлорофиллов, витамина В-12, пигментов желчи, ряда антибиотиков, алкалоидов и многих других природных соединений. В последней группе выделяются «морские» алкалоиды ламелларины, сочетающие уникальность биологических свойств с возможностями целенаправленной модификации структуры, приемлемой к тому же для экономически обоснованной разработки технологии производства. Выраженной антимиотической активностью обладают и природные стильбены комбретастатины, впервые выделенные из коры африканского кустарника *Combretum caffrum*. Один из водорастворимых фосфатных комбретастатинов СА-4 проходит успешные клинические испытания как противораковый агент. Следует отметить, что как СА-4, так и другие цис-олефиновые аналоги во время хранения достаточно легко изомеризуются в свои неактивные транс-формы. Преодолеть эту проблему возможно путем блокировки цис-изомера в виде гетероциклической структуры. Представленная работа направлена именно на решение актуальных задач, связанных с синтезом аналогов природных противоопухолевых соединений с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбретастатинов и ламелларинов.

Переходя к обсуждению результатов работы, следует отметить, что выполнен большой объем научных исследований как по количеству полученных арильных производных, модификатов и аналогов целевых соединений, так и по методическим разработкам, созданным в процессе поиска оптимальных и практичных в технологическом отношении условий проведения процессов. С использованием широкого ассортимента арилнитрометанов и ариальдегидов раскрыты преимущества реакции Анри в синтезе кристаллизующихся нитростильбенов. Отдельно отмечены и возможности прямого нитрования стильбенов. Получен широкий круг нитростильбенов, обеспечивших последующее успешное выполнение синтезов 3,4-диарилпирролов, пирролокумаринов и ламелларинов. Разработаны оптимальные условия реакции Бартона-Зарда, позволившие осуществить синтез широкого набора 3,4-диарилпирролов в одну стадию, исключаящую образование побочных продуктов и с высокими выходами. На основе этой методологии осуществлен новый синтез ламелларина Q, а с использованием разработанного соискателем селективного метода деметилирования предложен оригинальный способ лактонизации в пирролокумариновый бицикл. Полное деметилирование метоксифенильных заместителей привело к получению новых гидроксизамещенных пирролокумаринов. Научную новизну представляет и конструирование полного коры ламелларинов, которое осуществлено на основе реакции 3+2 диполярного циклоприсоединения изохинолиновых илидов к нитростиролам. Эта процедура позволила в одну стадию получить труднодоступный пентазамещенный пиррол. Детальное изучение природы превращения позволило исключить образование побочных изоксазолин-N-оксидов и значительно оптимизировать процесс. Следует констатировать, что преследуемые цели достигнуты: синтезирован широкий круг аналогов природных противоопухолевых комбретастатинов и ламелларинов с 3,4-диарилпиррольным, а также пентазамещенным фрагментами; в ряду полученных аналогов изучена взаимосвязь структура-активность и выявлены перспективные в цитотоксическом отношении представители.

Материал изложен ясно; суждения логичны, формулировки точны, выводы убедительны и достоверны. Принципиальных замечаний по работе нет. Вопросы:

-Чем объясняется низкий выход пиррола **3k**? (Возможности преодоления кислотности фенола?);

-Почему не 1Н-, а 2Н-пирролы?

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.

Заведующий лабораторией
фармакофорных циклических систем
Уфимского Института химии РАН
д.х.н., профессор

Валеев Ф.А.

Почтовый адрес: РФ, г. Уфа, проспект Октября, д.71

Телефон: +7(347)235-55-60

Адрес электронной почты: chemorg@anrb.ru.

Наименование организации (полное/сокращение):

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения

Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук/ УФИХ РАН

Подпись Ф.А. Валеева удостоверяю
Учёный секретарь Уфимского Института химии РАН
д.х.н., профессор



Гималова Ф.А.

27 октября 2021 г.