

Директору Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Институт органической химии им. Н.Д.  
Зелинского РАН  
академику М.П. Егорову

Я, Кудрявцев Константин Викторович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Сильяновой Евгении Алексеевны «Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбretастатинов и ламелларинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия в диссертационный совет 24.1.092.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Ведущий научный сотрудник  
научно-исследовательской лаборатории  
молекулярной фармакологии федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования «Российский  
национальный исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, д.х.н.

/Кудрявцев К.В./

Подпись Кудрявцева Константина Викторовича удостоверяю  
Проректор ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ребриков Денис Владимирович



01.10.2021

## **Сведения об официальных оппонентах**

**1.ФИО оппонента:** Кудрявцев Константин Викторович

**2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация:** доктор химических наук,  
02.00.16 – Медицинская химия, 02.00.03 – Органическая химия

**3. список публикаций оппонента:**

1. Kudryavtsev K. V., Sokolov M. N., Varapetyan E. E., Kirsanova A. A., Fedotcheva N. I., Shimanovskii N. L., Fedotcheva T. A. A Pregnane Steroid as the Chiral Auxiliary in 1,3-Dipolar Azomethine Ylide's Cycloaddition: Asymmetric Synthesis and Anticancer Activity of Novel Hybrid Compounds // 2020. – ChemistrySelect. – Т. 5, № 37. – С. 11467-11470.
2. Ivantcova P. M., Kudryavtsev K. V. Chemoselectivity issues of the asymmetric interaction between cyclohexanone,  $\beta$ -nitrostyrene, and benzoic acid under 5-aryl proline's organocatalysis // 2020. – Chirality. – Т. 32, № 6. – С. 833-841.
3. Mantsyzov A. B., Sokolov M. N., Ivantcova P. M., Bräse S., Polshakov V. I., Kudryavtsev K. V. Interplay of Pyrrolidine Units with Homo/Hetero Chirality and CF<sub>3</sub>-Aryl Substituents on Secondary Structures of  $\beta$ -Proline Tripeptides in Solution // 2020. – J. Org. Chem. – Т. 85, № 14. – С. 8865-8871.
4. Fedotcheva T.A., Sveshnikova E.D., Sheina N.I., Sokolov M.N., Kudryavtsev K.V., Fedotcheva N.I., Shimanovskii N.L. Synthesis and Cytostatic Activity of New Mepregenol 17-Acetate Derivatives with Respect to Hela Cancer Cell Culture // 2020. – Pharm. Chem. J. – Т. 54, № 2. – С. 119-125.
5. Ivantcova P.M., Sokolov M.N., Kudryavtsev K.V., Churakov A.V. Crystal structure of 4-[(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl] 2-methyl (2S,4S,5R)-1-[(2S,3R,5R)-5-methoxycarbonyl-2-(2-methylphenyl)pyrrolidine-3-carbonyl]-5-(2-methylphenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylate // 2019. – Acta Crystallogr. E. – Т. 75. – С. 537-539.
6. Mantsyzov A.B., Savylyev O.Y., Ivantcova P.M., Bräse S., Kudryavtsev K.V., Polshakov V.I. Theoretical and NMR conformational studies of  $\beta$ -proline

- 4. полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- 5. занимаемая должность:** ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной фармакологии

Ведущий научный сотрудник  
научно-исследовательской лаборатории  
молекулярной фармакологии федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования «Российский  
национальный исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, д.х.н.



/Кудрявцев К.В./

Подпись Кудрявцева Константина Викторовича удостоверяю  
Проректор ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России



Ребриков Денис Владимирович

10. 2021

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук Кудрявцева Константина Викторовича на диссертационную работу Сильяновой Евгении Алексеевны «Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбretастатинов и ламелларинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационное исследование Е.А. Сильяновой направлено на разработку эффективных методов синтеза природных и новых органических соединений, содержащих структурный фрагмент 3,4-диарилпиррола, и изучению антимитотической и антипролиферативной активностей синтезированных соединений. В качестве базовых природных молекулярных объектов соискателем выбраны комбretастатин А-4 и ламелларины. Комбretастатин А-4 представляет собой известный препарат, связывающийся с микротрубочками и вызывающий разрушение сосудов, что может быть использовано для лечения прежде всего солидных злокачественных опухолей. Однако, его терапевтическое применение ограничено конфигурационной нестабильностью двойной связи, низкой растворимостью и невысоким терапевтическим индексом. Ламелларины представляют собой выделенные из морских организмов природные соединения, имеющие пирролсодержащий молекулярный каркас и демонстрирующие антипролиферативные свойства. Изучение биологической активности ламелларинов в определённой степени ограничено их синтетической доступностью. Таким образом, постановка соискателем задачи по разработке эффективного способа синтеза соответствующим образом замещённых 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов из доступного природного сырья для получения миметиков комбretастатина А-4 и формирования каркаса ламелларинов, и успешное решение соискателем этой задачи путём оптимизации условий реакции Бартона-Зарда с последующей трансформацией функциональных групп и заместителей в 3,4-диарилпирролах, а также разработка метода синтеза 14-арилзамещённых 6Н-хромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-6-онов при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения диарилнитроэтиленов и изохинолиниевых илидов являются актуальными для органического синтеза и последующего поиска биологически активных веществ с антимитотическими и антипролиферативными свойствами в ряду синтезированных соединений.

Научная новизна проведённого Е.А. Сильяновой диссертационного исследования и полученных в ходе его выполнения результатов заключается в систематическом



применяющихся в синтезе природных ламелларинов, и представлен на 37 страницах с 60 схемами и 2 рисунками.

Диссертационная работа Е.А. Сильяновой представляет собой законченное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Представленные в диссертационной работе Е.А. Сильяновой результаты опубликованы в научных журналах, входящих в перечень ВАК, в виде 5-ти статей в международных и отечественных периодических изданиях. Результаты диссертационного исследования докладывались на 3-х российских конференциях.

Автореферат диссертации Е.А. Сильяновой по своей структуре и по содержанию полностью соответствует обсуждению результатов, представленных в диссертации.

По рассматриваемой работе имеется ряд замечаний и вопросов:

1) При упоминании реакций (3+2)-циклоприсоединения, начиная со стр. 4, автор не использует на протяжении всей работы (стр. 5, 32, 33, 34, 44, 62, 63, 64, 65, 66, 151) круглые скобки, либо ставит квадратные скобки (стр. 32, 34), что не соответствует рекомендациям ИОПАК. Если используется словосочетание «диполярное циклоприсоединение» более точным является термин «1,3-диполярное циклоприсоединение», характеризующий строение азометинового илида.

2) Схема 1 (стр. 8), схема 2 (стр. 9), схема 3 (стр. 10), схема 4 (стр. 11), схема 5 (стр. 11), схема 7 (стр. 12), схема 8 (стр. 13), схема 7 (стр. 49), схема 11 (стр. 52), схема 14 (стр. 53), схема 32 (стр. 66) представляют собой рисунки, т.к. не содержат превращений молекулярных объектов.

3) На стр. 53 автор указывает на плохую растворимость комбretастатина A-4 и ламелларинов, в связи с чем предлагает модифицировать 3,4-диарилпирролы карбоксамидным фрагментом. В то же время в работе получены 3,4-диарилпиррол-2-карбоновые кислоты 4a-p (Табл. 3, стр. 51), натриевые соли которых растворимы в воде, и которые должны превосходить карбоксамиды по растворимости. Данные аспекты в работе не обсуждаются и не сопоставляются.

4) Стр. 63: при упоминании в тексте солей меди в скобках принято указывать степень её окисления.

5) Данные биологического тестирования указывают на невысокое по сравнению с комбretастатином A-4 antimитотическое действие полученных в работе 3,4-диарилзамещённых пирролов. Можно ли получить теоретическое обоснование полученных результатов при помощи молекулярного докинга в колхициновый сайт тубулина?

6) Экспериментальная часть, стр. 79 и далее: ряд буквенных символов в названиях соединений в соответствии с правилами номенклатуры следует приводить курсивом – *E*-конфигурация двойной связи; бензо[*d*][1,3]диоксол; 1*H*-пиррол; 1*H*-имиазол; 2*H*-1,3-бензодиоксол; [1,3]диоксоло[4,5-*b*]хромено[3,4-*b*]пиррол-4(3*H*)-он; пирроло[2,1-*a*]изохинолин.

7) Стр. 98: по общей методике 3,4-диарил-1*H*-пирролы 5 отфильтровывают, промывают и высушивают. Соединение же 5а представляет собой маслообразное вещество, отдельной методики для его выделения не приводится.

8) Задепонированы ли структурные данные для соединений 11ap и 12ai в Кембриджскую базу данных? Для них не приведены номера CCDC в Экспериментальной части.

9) Ссылки на работы отечественных учёных цитируются не по оригиналам статьям, а по переводным версиям. Например, работы [40], [180] процитированы по Russian Chemical Bulletin, а не по Известиям Академии Наук, Серия Химическая; работа [112] процитирована по Chem. Heterocycl. Compd., а не по Химии гетероциклических соединений.

10) Аббревиатуры журналов в списке литературы в ряде случаев не приводятся либо не соответствуют общепринятым. Например, 60-й, 140-й источник обозначен Chem.: Asian J. (лишнее двоеточие), [107] Chemical Science, 195-й Angew. Chem. internat. Edit.

11) В работе встречаются неудачные выражения/жаргонизмы, например стр. 11 «... представляет интерес модификация комбretастатина с помощью пиррола, так как он является важной структурной частью биохимии живой природы»; стр. 12 «В результате обнаружили высокую цитотоксическую активность против различных линий раковых клеток в наномолярных количествах [56].»; стр. 23 «деаминируется» (пропущено з); стр. 26 «...под действием выделенного амиака [78].»; стр. 33 «азометин илид»; стр. 40 «потом снять сразу О и N-защиты с помощью TBAF»; стр. 41 «3,4-дифференциально замещенных пирролов» (дифференцированно); стр. 53 «при использовании спивающего реагента N,N'-карбонилдиимиазола»; стр. 53 «наличие гидрокси групп вместо метокси»; стр. 62 «пирролдиона 22» (малеимида).

Несмотря на указанные недочёты, общая оценка диссертационной работы Е.А. Сильяновой является положительной.

Проведённый анализ диссертационного исследования позволяет сделать вывод о том, что Е.А. Сильяновой выполнена научно-квалификационная работа, в которой решена задача по разработке эффективных методов синтеза функционализированных 3,4-диарилпирролов, что имеет значение для развития химической науки.

Таким образом, диссертация Сильяновой Евгении Алексеевны на тему «Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбretастатинов и ламелларинов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, по поставленным задачам, уровню их решения, своей актуальности и научной новизне полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (ред. от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Сильянова Евгения Алексеевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.

Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальности 02.00.16 – Медицинская химия, 02.00.03 – Органическая химия), ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кудрявцев Константин Викторович

Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Тел./факс: (903) 764-06-55; e-mail: konstantin@kudryavtsev.ru

19 ноября 2021 г.

Подпись Кудрявцева Константина Викторовича удостоверяю

Проректор ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ребриков Денис Владимирович

