

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
(НИОХ СО РАН)

просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск,
630090, Российская Федерация
Тел.: (383) 330-88-50, факс: (383) 330-97-52
E-mail: benzol@nioch.nsc.ru <http://www.nioch.nsc.ru>
ОКПО 03533903, ОГРН 1025403651921
ИНН/КПП 5408100191/540801001

10.11.2021 № 15326-14-11/544
На № _____ от _____

Председателю диссертационного
совета 24.1.092.01, созданного на базе
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Институт органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН»,
доктору химических наук,
академику М.П. Егорову

О согласии выступить в качестве ведущей
организации

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе Сильяновой Евгении Алексеевны на тему «Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбретастинов и ламелларинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия и представить официальный отзыв.

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук

д.ф.-м.н., профессор



/Багрянская Е.Г./

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

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	НИОХ СО РАН
Полное наименование кафедры	-
Почтовый индекс, адрес организации	630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9
Веб-сайт	http://web.nioch.nsc.ru/nioch/
Телефон	+7 383 330-88-50
Адрес электронной почты	benzol@nioch.nsc.ru

Список публикации работников по теме диссертации за последние 5 лет:

1. Novel O-acylated amidoximes and substituted 1,2,4-oxadiazoles synthesised from (+)-ketopinic acid possessing potent virus-inhibiting activity against phylogenetically distinct influenza A viruses V.V. Chernyshov, O.I. Yarovaya, Ia.L. Esaulkova, E. Sinegubova, S.S. Borisevich, I.I. Popadyuk, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Available online 19 November 2021, 128465
2. Discovery of New Ginsenol-like Compounds with High Antiviral Activity A.S. Volobueva, O.I. Yarovaya, M.V. Kireeva, S.S. Borisevich, K.S. Kovaleva, I.Ya. Mainagashev, Yu.V. Gatilov, M.G. Ilyina, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov Molecules, 2021, 26(22), 6794
3. Dehydroabietylamine-based thiazolidin-4-ones and 2-thioxoimidazolidin-4-ones as novel tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors K. Kovaleva, E. Mamontova, O. Yarovaya, O. Zakharova, A. Zakharenko, O. Lavrik, N. Salakhutdinov Molecular Diversity, 2021, V. 25, N 4, Pp 2389-2397
4. New Hybrid Compounds Combining Fragments of Usnic Acid and Thioether Are Inhibitors of Human Enzymes TDP1, TDP2 and PARP1 N.S. Dyrkheeva, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, K.A. Orlova, I.A. Chernyshova, T.E. Kornienko, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, A.L. Zakharenko, E.S. Ilina, R.O. Anarbaev, K.N. Naumenko, K.V. Klabenkova, E.A. Burakova, D.A. Stetsenko, S.M. Zakian, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(21), 11336
5. Synthesis, antiulcerative, and anti-inflammatory activities of new campholenic derivatives-1,3-thiazolidin-4-ones, 1,3-thiazolidine-2,4-diones, and 1,3-thiazinan-

- 4-ones M.S. Borisova, D.I. Ivankin, D.N. Sokolov, O.A. Luzina, T.V. Rybalova, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov Chemical Papers, 2021, V. 75, Pp 5503–5514
6. Quaternary ammonium salts based on (-)-borneol as effective inhibitors of influenza virus A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, D.V. Baranova, A.V. Galochkina, A.A. Shtro, M.V. Kireeva, S.S. Borisevich, Y.V. Gatilov, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov Archives of Virology, 2021, V. 166, N. 7, Pp 1965-1976
7. New Hybrid Compounds Combining Fragments of Usnic Acid and Monoterpenoids for Effective Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibition N.S. Dyrkheeva, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, A.L. Zakharenko, E.S. Ilina, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, J. Reynisson, K.P. Volcho, S.M. Zakian, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik Biomolecules, 2021, 11(7), 973
8. Ambiguous Effects of Prolonged Dietary Supplementation with a Striatal-Enriched Protein Tyrosine Phosphatase Inhibitor, TC-2153, on a Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease E. A. Rudnitskaya, A. O. Burnyasheva, T. A. Kozlova, N. A. Muraleva, D. V. Telegina, T. M. Khomenko, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov & N. G. Kolosova Neurochemical Journal, 2021, V. 15, N 3, Pp 292–301
9. (+)-Camphor and (-)-borneol derivatives as potential anti-orthopoxvirus agents A.S. Sokolova, K.S. Kovaleva, O.I. Yarovaya, N.I. Bormotov, L.N. Shishkina, O.A. Serova, A.A. Sergeev, A.P. Agafonov, R.A. Maksuytov, N.F. Salakhutdinov ArchPharm, 2021, V.354, N 6, Art. Num. 2100038
10. Catalytic synthesis of terpenoid-derived hexahydro-2H-chromenes with analgesic activity over halloysite nanotubes A.Yu. Sidorenko, Yu.M. Kurban, I.V. Il'ina, N.S. Li-Zhulanov, D.V. Korchagina, O.V. Ardashov, J. W̄arna, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, V.E. Agabekov Applied Catalysis A: General, 2021, V. 618, 118144
11. Novel Tdp1 Inhibitors Based on Adamantane Connected with Monoterpene Moieties via Heterocyclic Fragments A. A. Munkuev, E. S. Mozhaitsev, A. A. Chepanova, E. V. Suslov, D. V. Korchagina, O. D. Zakharova, E. S. Ilina, N. S. Dyrkheeva, A. L. Zakharenko, J. Reynisson, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, O. I. Lavrik Molecules 2021, 26(11), 3128

Список публикаций подготовила д.х.н., в.н.с. ЛФАВ Яровая О.И.

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Верожцова Сибирского
отделения Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор

 /Багрянская Е.Г./

Адрес: Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9
Телефон: +7 383 330-88-50



УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирский
институт органической химии им. Н.Н.
Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук

д.ф.-м.н., профессор Елена Григорьевна
Багрянская



«19» ноября 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

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

Диссертационная работа Е.А. Сильяновой посвящена весьма актуальной проблеме получения аналогов природных соединений, обладающих высокой противоопухолевой активностью. Конкретно, предметом данной работы стал синтез аналогов растительного метаболита комбретастатина А-4, модифицированных с помощью пиррольного цикла, а также синтез ламелларинов – алкалоидов пиррольного ряда, выделяемых их морских организмов. Актуальность представленного исследования обусловлена высокой важностью поиска новых биологически активных соединений.

В основе целевых структур лежит один и тот же 3,4-диарилпиррольный фрагмент, что открывает возможность оптимизации синтетических схем и разработки конвергентного подхода к целевым структурам на основе использования единых «строительных блоков» – ароматических альдегидов, арилнитрометанов, нитростильбенов, причём эти исходные «блоки», в свою очередь, могут легко быть получены из эфирных масел растений (в частности, укропа и петрушки).

Важным практическим достижением автора стало усовершенствование условий синтеза пирролов по Бартону-Зарду из соответствующих нитрозамещённых стильбенов – удачный подбор растворителя и основания позволил поднять выходы целевых 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов с электронодонорными заместителями сразу в несколько раз, доведя их до 80-90% (иногда и выше), что открыло путь к препаративному получению большого ряда ранее труднодоступных (или же вовсе не исследованных) 3,4-диарилпирролов, 3,4-диарилпиррол-2-карбоновых кислот и 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов как аналогов природного антимиотика комбретастина А4, и далее – к широкому изучению их антипролиферативной активности с выявлением корреляций структура-свойство.

Одновременно этот же подход позволил осуществить полный синтез простейшего представителя ламелларинов – ламелларина Q – всего в 3 стадии (что, видимо, является лучшим результатом среди всех описанных в литературе синтезов данного соединения) с общим выходом 35%.

Более того, полученные таким образом 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилаты оказались удачными исходными соединениями для получения более сложных конденсированных структур, содержащих пирролокумариновый фрагмент гетероциклического остова ламелларинов. Эта синтетическая трансформация стала возможна благодаря разработанному соискателем на редкость простому и эффективному способу селективного O-деметилирования полиметоксизамещённых 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов в мягких условиях под действием трибромида бора. В зависимости от количества используемого BBr_3 , оказалось возможным осуществить либо селективное (по метокси-группе в орто-положении), либо полное O-деметилирование и получать пирролокумарины как с алкокси-, так и с гидроксигруппами. Разработку столь эффективного и удобного способа управления ходом реакции путём простого варьирования количества реагента следует признать серьёзным научным достижением автора.

Важно отметить, что те же нитрозильбены, которые использовались для получения 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов (и далее – пирролокумаринов) по реакции Бартон-Зарда, послужили исходными соединениями и для синтеза «полного» пентациклического скелета ламелларинов реакцией [3+2] диполярного циклоприсоединения с участием илидов изохинолина, которая позволяет в одну стадию синтезировать труднодоступный пентазамещённый пиррол, являющийся центральным ядром ламелларинов. Тщательный (и, судя по всему, весьма трудоёмкий) подбор оптимальных условий реакции окислительного циклоприсоединения с варьированием

окислителя, основания и растворителя позволил в конечном итоге провести это ключевое превращение с достаточно высокими выходами (порядка 70-80%). Подобный подход, использующий нитростильбены как диполярофилы в качестве формальных синтетических эквивалентов соответствующих диарилацетиленов, позволяет преодолеть присущие последним недостатки (невысокую реакционную способность и низкую региоселективность в реакциях циклоприсоединения) и, несомненно, также должен быть отнесён к важным научным достижениям работы.

Литературный обзор построен вполне логично, соответствует заявленным целям и основным результатам исследования и включает как биологическую часть (по тубулину и соединениям, на него воздействующим), так и химическую, посвящённую общим методам синтеза пирролов и примерам получения ламелларинов. При рассмотрении последних особое внимание уделено подходам, основанным на замыкании пиррольного цикла на ключевой стадии – что, опять же, выглядит вполне оправданным, поскольку позволяет лучше понять суть и подчеркнуть новизну подходов, разработанных соискателем. Посвящённая ламелларинам часть литературного обзора особенно интересна тем, что – при значительном интересе к этой теме в химической литературе и большом числе обзоров, опубликованных по ней за последнее десятилетие – как раз на русском языке обзоров, посвящённых этому интересному классу высокоактивных природных соединений, нет вообще. Такого типа обзор литературы имеет смысл опубликовать отдельно, особенно на русском языке, это было бы крайне полезно для научного сообщества.

Помещённая в конце работы таблица со структурами ламелларинов весьма уместна и помогает ориентироваться в представленном материале.

Выводы по работе сформулированы чётко и вполне отражают её основное содержание.

В качестве замечаний можно отметить следующие моменты:

1. Текст диссертации должен соответствовать требованиям оформления по ГОСТу, в то время как в работе номера схем изображены сверху, а не снизу, как обычно. Нумерация схем и соединений не сквозная, а отдельная в литературном обзоре и в обсуждении результатов, таким образом, формально в работе есть разные соединения с одинаковыми номерами.
2. Довольно громоздкая и не всегда сразу понятная «двухбуквенная» нумерация ряда полученных в работе соединений (6, 11, 12). Это экономит место, но затрудняет восприятие работы

3. Изображённый на Схемах 28 (стр. 63) и 31 (стр. 66) механизм диполярного циклоприсоединения выглядит вполне убедительно – но он всё же не подтверждён. В частности, неясно – удалось ли охарактеризовать пирролидиновый интермедиат С?
4. Обращает на себя внимание отсутствие примеров селективного О-деметилирования в ряду диарилзамещённых пирролоизохинолинов 11 – описано только полное деметилирование, все приведённые в работе пентациклические структуры 12 содержат в качестве заместителей лишь гидрокси- (но не алкокси-) группы. Значит ли это, что в пирролоизохинолинах 11 (в отличие от моноциклических пирролов 3) селективное О-деметилирование не наблюдается – или такие эксперименты просто не проводились?
5. Схема под номером 33 указана дважды – на стр. 68 и 69 (очевидно, схема на стр. 69 должна иметь номер 34). Кроме того, присутствует опечатка на Схеме 31 в Лит. обзоре (стр. 24).
6. Во фразе (стр. 74) «соединения 12 ... угнетают вылупление и последующее развитие (морфогенез) зародышей, возможно, за счет ингибирования металлопротеиназ» есть некая неопределённость – почему говорится именно о металлопротеиназах, на чём основано такое предположение?

Сделанные замечания не носят принципиального характера и никак не влияют на общую весьма положительную оценку работы Сильяновой Евгении Алексеевны. Результаты и выводы, сделанные на основании большого и тщательно выполненного эксперимента, не вызывают сомнений и возражений. Внимательное прочтение диссертационной работы позволяет заключить успешное решение поставленных задач и достижение цели, обозначенной соискателем. Сформулированные научные положения и выводы являются обоснованными, автореферат диссертации изложен логично и отражает содержание исследования.

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.

Диссертационная работа обсуждена и одобрена на заседании отдела медицинской химии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии
наук (Протокол № 7 от 10 ноября 2021 г)

Отзыв ведущей организации подготовлен:

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически
активных веществ НИОХ СО РАН

Яровая Ольга Ивановна

10 ноября 2021 г

630090 г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Федеральное
государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО
РАН)

Телефон:(383)330-88-50, +7913 9094763

Факс:(383)330-97-52

e-mail: ooo@nioch.nsc.ru (Яровая О.И.)

Подпись Яровой О.И. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

К.х.н. Бредихин Р.А.



10.11.2021