

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.092.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 8.12.2021 г. № 14

О присуждении Сильяновой Евгении Алексеевне (гражданину Российской Федерации) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбретастатинов и ламелларинов» по специальности 1.4.3. (Органическая химия) принята к защите 1 октября 2021 г., протокол № 02, диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), возобновленного 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель Сильянова Евгения Алексеевна 1993 года рождения, в 2017 году с отличием окончила факультет химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом магистра с отличием № 107718 0954667. Прошла обучение в аспирантуре ИОХ РАН с 15 сентября 2017 года по 14 сентября 2021 года, диплом № 107704 0158472. В настоящее время работает инженером-исследователем в Лаборатории медицинской химии №17 ИОХ РАН.

Диссертация выполнена в ИОХ РАН; научный руководитель — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Самет Александр Викторович.

Официальные оппоненты:

Зефирова Ольга Николаевна (доктор химических наук, доцент, профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического

факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»);

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)

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук в своем **положительном заключении**, подписанном Яровой Ольгой Ивановной (доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ) указала, что диссертационная работа Е.А. Сильяновой по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного 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.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к областям методологии органического синтеза, синтезу природных соединений и их аналогов.

На автореферат поступило 3 положительных отзыва: д.х.н. Ф.А. Валеев (Профессор, заведующий лабораторией фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии РАН, г. Уфа), д.х.н. С.И. Филимонов (Профессор кафедры общей и физической химии Ярославского государственного технического университета, г. Ярославль), д.х.н. А.Д. Аверин (в.н.с. кафедры органической химии Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова). Изложенные

замечания по работе не носят принципиального характера, относятся к оформлению автореферата и сводятся к неполноте описания методик проведения синтеза, выделению целевых и побочных продуктов реакции, определению их выходов и структуры. Все недостающие в автореферате сведения содержатся в тексте диссертации и публикациях по теме диссертации.

В дискуссии приняли участие: д.х.н., проф. В. В. Веселовский (заведующий лабораторией №7), д.х.н., проф. РАН А.Д. Дильман (заведующий лабораторией № 8), д.х.н., проф. М.М Краюшкин (заведующий лабораторией № 3), д.х.н., проф. О.А. Ракитин (заведующий лабораторией № 31), член-корр. РАН А.О. Терентьев (заведующий лабораторией № 13).

Соискатель имеет **14 публикаций**, в том числе **8 опубликованных работ по теме диссертации**, из которых **5 статей в рецензируемых журналах** и **3 тезисов докладов на научных конференциях**.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Самет А. В., Сильянова Е. А., Ушкаров В. И., Семенова М. Н., Семенов В. В. Синтез 3,4-диарил- и 3-арил-4-ацилпирролов и изучение их антимитотической активности // Изв. АН. Сер. Хим. – 2018. – № 5. – С. 858–865.
2. Сильянова Е. А., Самет А. В., Семенов В. В. Эффективный синтез 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов – ключевых фрагментов природных антимитотиков // Изв. АН. Сер. Хим. – 2018. – № 12. – С. 2316–2319.
3. Semenova M. N., Demchuk D. V., Tsyganov D. V., Chernysheva N. B., Samet A. V., Silyanova E. A., Kislyi V. P., Maksimenko A. S., Varakutin A. E., Konyushkin L. D., Raihstat M. M., Kiselyov A. S., Semenov V. V. Sea urchin embryo model as a reliable in vivo phenotypic screen to characterize selective antimitotic molecules. Comparative evaluation of combretapyrazoles, -isoxazoles, -1,2,3-triazoles, and -pyrroles as tubulin-binding agents // ACS Comb. Sci. – 2018. – Т. 20, № 12. – С. 700–721.
4. Silyanova E. A., Samet A. V., Salamandra L. K., Khrustalev V. N., Semenov V. V. Formation of 3,4-diarylpyrrole- and pyrrolocoumarin core of natural marine products via Barton-Zard reaction and selective O-demethylation // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – Т. 2020, № 14. – С. 2093–2100.

5. Е. А. Сильянова, А. В. Самет, М. Н. Семенова, В. В. Семенов Синтез и антипролиферативные свойства 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов // Изв. АН. Сер. хим. – 2021. – № 3. – С. 498–509.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны методы синтеза аналогов природного антимитотика комбретастатина А-4, содержащих 3,4-диарилпиррольный фрагмент: 3,4-диарилпиррол-2-карбоновых кислот, 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов, а также незамещенных 3,4-диарилпирролов, которые синтезированы в условиях "solvent-free" декарбоксилирования соответствующих 2-карбоновых кислот.

Осуществлен полный синтез природного соединения Ламелларина Q (метил 3,4-бис(4-гидроксифенил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилата) в 3 стадии с общим выходом 35%.

Доказана селективность трибромида бора в отношении *o*-метокси группы в полиметоксизамещенных 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатах, что позволило получить пирролокумариновый фрагмент ламелларинов как с метокси, так и с гидроксигруппами.

Предложен метод (3+2)-циклоприсоединения изохинолиниевых илидов к нитростильбенам, позволяющий в дальнейшем получить пентациклический каркас ламелларинов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Определены границы применимости предложенных методов.

Оптимизированы условия проведения реакции Бартона-Зарда для синтеза 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов из нитростильбенов и этилизоцианоацетата, позволившие увеличить выходы некоторых пирролов более чем в пять раз.

Разработана высокоэффективная препаративная методика получения труднодоступного пентазамещенного пиррольного цикла за одну стадию с помощью реакции (3+2)-циклоприсоединения из нитростильбенов и изохинолиниевых илидов, протекающая с высокими выходами.

Предложены механизмы образования целевых и побочных продуктов.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы:

- ЯМР-спектроскопия;
- масс-спектрометрия;
- рентгеноструктурный анализ;
- традиционные экспериментальные методики органической химии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Предложены новые препаративные методики синтеза 3,4-диарилпирролов, пентациклического каркаса ламелларинов и его фрагментов в мягких условиях с использованием простых и доступных реагентов из дешевого отечественного растительного сырья.

Представлены результаты биологических испытаний на зародышах морского ежа и 60 клеточных линий человека, которые показали, что полученные структуры обладают заметным антипролиферативным действием.

Выявлен ряд структур – ингибиторов полимеризации тубулина, среди которых самым эффективным является 3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)пиррол.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальные работы выполнены на высоком уровне, анализ полученных продуктов проводился на сертифицированном оборудовании. Для подтверждения строения и чистоты полученных продуктов использован комплекс современных физико-химических методов анализа, таких как ^1H и ^{13}C спектроскопия ЯМР, элементный анализ, масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей, монографий и книг.

Теоретическая интерпретация полученных экспериментальных данных согласуется с литературными данными по процессам, родственными обнаруженным и исследованным в настоящей работе.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по тематике исследования, выполнению описанных в диссертации химических экспериментов, выделению и очистке образующихся соединений.

