

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. Веселовский В. В. (председатель), д.х.н., проф. Ракитин О. А., д.х.н., в.н.с. Баранин С. В., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации Сильяновой Евгении Алексеевны «*Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбretастатинов и ламелларинов*», (научный руководитель – в.н.с., д.х.н. Самет А.В.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - органическая химия, установила:

Диссертационная работа Сильяновой Е.А. «Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбretастатинов и ламелларинов» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

**Актуальность работы.** Природа является самым мощным источником для поиска новых лекарственных соединений. Лекарства получают из различных организмов как наземных, так и морских.

Разработке новых синтетических аналогов природного антимитотика комбretастатина A-4, выделенного из дерева *Combretum caffrum*, посвящено большое количество современных исследований в области медицинской химии. Исследователей интересуют соединения, обладающие конфигурационной стабильностью и сильным антипролиферативным действием наряду с минимальными побочными эффектами, а также способностью преодолевать множественную лекарственную устойчивость. Производные комбretастатинов CA4P (фосбретабулин), AVE8062 (омбребулин) дошли до 3 стадии клинических испытаний как противораковые лекарственные средства, действующие по механизму дестабилизации микротрубочек и разрушающие кровеносные сосуды опухолей. В ряду гетероциклических аналогов комбretастатина

синтезирован ряд еще более активных молекул. Однако, 3,4-диарилпирролы до сих пор не были изучены в этом направлении.

В последние годы растет интерес к выделяемым из морских организмов пирролсодержащим алкалоидам ламелларинам. Многочисленным синтетическим исследованиям способствовало малое количество этих соединений, доступное для получения из природных источников без нанесения вреда экологии, а также их важные биологические, особенно противоопухолевые свойства.

Диссертационная работа посвящена синтезу аналогов комбretастатина A-4, модифицированного с помощью пиррольного цикла, а также синтезу морских алкалоидов ламелларинов. В основе целевых структур лежит один и тот же фрагмент – 3,4-диарилпиррол, что позволяет на ранних стадиях объединить синтез и на основе одного фрагмента сформировать соединения различной структуры.

В диссертационной работе был разработан подход к синтезу общего ключевого фрагмента - 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилата из доступного природного сырья. На основе этого фрагмента были получены аналоги комбretастатина A-4, осуществлен полный синтез ламелларина Q, а также синтез пирролокумаринового фрагмента ламелларинов. С помощью реакции 3+2 диполярного циклоприсоединения был синтезирован полный пентациклический каркас ламелларинов.

**Новизна и практическая значимость работы.** На основе альдегидов, полученных из коммерчески доступных отечественных экстрактов растений, в том числе семян укропа, петрушки, корневищ аира болотного, предложены и разработаны эффективные способы синтеза целевых структур.

В улучшенных условиях реакции Бартона-Зарда удалось добиться высоких выходов 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов. На основе полученных соединений был синтезирован ряд не исследованных ранее 3,4-диарилпирролов и 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов как аналогов природного антимитотика комбretастатина A-4.

Найден простой и результативный способ селективного О-деметилирования полиметоксизамещенных 3,4-диарилпиррол-2-

карбоксилатов в мягких условиях. На основе полученных результатов осуществлен полный синтез ламелларина Q, а также разработан подход к синтезу пирролокумаринового фрагмента ламелларинов как с метокси, так и с гидрокси группами.

Предложена высокоэффективная препаративная стратегия синтеза пентациклического каркаса ламелларинов. Ключевой стадией является реакция 3+2 диполярного циклоприсоединения изохинолиниевых илидов и нитrostильбенов, которая позволяет в одну стадию синтезировать труднодоступный пентазамещенный пиррол, являющийся центральным ядром ламелларинов. Выбранный путь синтеза позволяет быстро и эффективно получать указанные структуры, а также обходиться без использования дорогостоящих реагентов и Pd-катализаторов.

Предварительные испытания противоопухолевых свойств нескольких соединений в Национальном Институте Рака США на 60 линиях раковых клеток человека показали перспективность их дальнейших исследований.

Полученные результаты имеют фундаментальную и практическую значимость для дальнейшей разработки методов полного синтеза ламелларинов, аналогов комбретастатинов и углубленных медицинских исследований.

**Степень достоверности** обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии, рентгеноструктурного и элементного анализа. Использованы 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 и книг.

**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. Диссидент принимал участие в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, проведении биологических испытаний, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

**Опубликованные материалы и автореферат полностью отражают основное содержание работы.**

**Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к** работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3 – органическая химия. Таким образом, соискатель имеет 8 публикаций, в том числе 8 по теме диссертации. Из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, (в том числе 5 по теме диссертации), 3 тезисов на всероссийских и международных конференциях (в том числе 3 по теме диссертации).

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа “Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбretастатинов и ламелларинов” Сильяновой Е.А. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Сильяновой Е.А. к защите на диссертационном совете ИОХ РАН 24.1.092.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., доцент, проф. Зефирова Ольга Николаевна, Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова и д.х.н., в.н.с. Кудрявцев К. В., Лаборатория молекулярной

фармакологии Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Сильяновой Е.А. по теме “Синтез аналогов природных противоопухолевых веществ с 3,4-диарилпиррольным фрагментом в ряду комбretастатинов и ламелларинов ” принято 30 сентября 2021 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н., проф. Веселовский В. В.

д.х.н., проф. Ракитин О. А.

д.х.н., в.н.с. Баранин С. В.

Подписи д.х.н., проф. Веселовского В. В., д.х.н., проф. Ракитина О. А., д.х.н., в.н.с. Баранина С. В. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И. К. Коршевец

30 сентября 2021

