

Отзыв

на автореферат диссертации Кудрявцева Константина Викторовича «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

Диссертантом была выбрана актуальная и востребованная как с научной, так и с практической точек зрения цель работы: с использованием современного и перспективного для медицинской химии фрагментационного метода – концепции привилегированных структур – создать теоретически обоснованную стратегию целенаправленного получения ранее не описанных органических соединений с определенным профилем физико-химических свойств и биологической активности в качестве кандидатов в лекарства ряда социально-значимых заболеваний. При постановке цели на основе анализа известных данных по биологической активности и биомакромолекулярным мишеням для соединений, содержащих в структуре фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5-Ar-2-ПКК) впервые было высказано вполне достоверное предположение о его привилегированности. Сразу же отмечаю, что выдвинутая диссертантом гипотеза полностью подтвердилась.

Для достижения поставленной цели соискателем впервые осуществлено теоретическое и экспериментальное исследование широкого набора содержащих 5-Ar-2-ПКК – структурный фрагмент органических соединений на ферменты, клетки, органы организмы и выявлены подвергающиеся их воздействию биомишени.

Разработаны эффективные синтетические методы получения производных 5-Ar-2-ПКК, в том числе с глубоко перестроенным исходным молекулярным каркасом, послужившие основой создания больших библиотек соединений с высокой степенью молекулярного разнообразия и направленностью биологического действия:

- обоснован выбор и развита методология 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов (1,3-ДЦ АИ) в направлениях применения новых диполярофилов и стереоэлектронного контроля для получения новых функционализированных производных 5-Ar-2-ПКК, в том числе энантиомерно чистых;
- выявлен уникальный стереоконтролирующий эффект CF_3 -группы в реакции 1,3-ДЦ АИ из-за ее конформационной фиксации, позволяющий синтезировать оптически активные гомохиральные β -дипептиды;
- с использованием метода циклоприсоединительной олигомеризации разработан синтез нового класса олигомерных соединений – функционализированных коротких β -пролиновых пептидов упорядоченного строения, в том числе энантиомерно и диастереомерно чистых;
- предложены эффективные методы усложнения молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК, базирующиеся на реакциях внутримолекулярного сочетания входящих в его состав функциональных групп, приводящих к образованию мостиковых и аннелированных гетероциклов;
- установлены соотношения «структура-активность» для ряда полученных производных 5-Ar-2-ПКК к соответствующим биомакромолекулярным мишеням.

В итоге, в представленной диссертационной работе впервые спланирован и осуществлен полный цикл взаимообусловленных экспериментальных и теоретических исследований по новой привилегированной структуре 5-Ar-2-ПКК.

Эти и другие результаты являются новыми, и их достоверность не вызывает сомнения. Диссертантом получены красивые ожидаемые и неожиданные результаты, причем большинство из них соответствует мировому уровню и даже превышает его. Восхищает умелое и грамотное применение автором диссертации реагентов, защитных групп и синтетических методов. Автореферат диссертации написан хорошим научным языком, квалифицированно и грамотно, замечаний по его содержанию и оформлению нет. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, подтверждены данными высокоинформативных методов физико-химического анализа (ЯМР и РСА), корректно обсуждены с позиций современной химической науки. Полученные результаты в достаточной степени опубликованы, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Оценивая докторскую диссертационную работу Кудрявцева К.В. в целом, считаю, что она соответствует специальностям 02.00.16 и 02.00.03 и является актуальной, цельной, законченной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. По своей научной новизне, практической значимости и объему полученных данных она соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...» ВАК РФ.

Заведующий лабораторией биорегуляторов насекомых
Уфимского института химии РАН
доктор химических наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ и РБ

Гумер Юсупович Ишмуратов

Подпись Г.Ю. Ишмуратова заверяю:
Ученый секретарь УФИХ РАН
доктор химических наук, профессор



Ф.А.Валеев

Уфимский институт химии РАН, 450054, г.Уфа, проспект Октября, 71,
Телефон: (347) 235-58-01, e-mail: insect@anrb.ru

22 февраля 2017 г.