

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ К.В.КУДРЯВЦЕВА НА ТЕМУ
«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 МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ
(02.00.16) И ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ (02.00.03)

Диссертационная работа К.В.Кудрявцева посвящена решению актуальной научной задачи – развитию синтетической и медицинской химии пирролидиновых структур. Объектами исследования послужили разнообразные, во многих случаях оптически активные производные 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот, которые были синтезированы по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов к различным функционализированным непредельным соединениям. С помощью этой реакции и различных последующих превращений был получен весьма представительный ряд структурно высоко диверсифицированных соединений с фрагментами 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот. При этом автор фактически следовал стратегии диверсифицированно-ориентированного синтеза (ДОС), который весьма важен для решения задач медицинской химии.

На этом пути автором проведена большая синтетическая работа и достигнут многочисленные важные результаты. Для примера укажем на синтезы различных каркасных структур на основе 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот, которые по сравнению с их некаркасными предшественниками имеют важные для повышения аффинности свойства, связанные с более благоприятной энтропией взаимодействия молекулы лиганда с рецептором или иной биомишенью.

Следует подчеркнуть, что реакции 3+2 циклоприсоединения с участием металл-стабилизированных азометин-илидов, несмотря на кажущуюся их простоту, протекают весьма нестабильно и требуют значительного экспериментального мастерства. При взаимодействии с асимметричными диполярфилами вопросы регио- и стереонаправленности циклоприсоединения ещё более усложняют планирование и выполнение синтетического эксперимента. Автор не только успешно справился с этими трудностями, но и на основе полученных данных развил метод циклоприсоединительной олигомеризации, позволяющей получать

рацемические и энантиомерно чистые β -пролиновые олигомеры упорядоченного строения. Структура мономерных соединений в этом случае позволяет проводить последовательное наращивание числа связанных спейсерами фрагментов 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот за счет циклоприсоединения азометиновых илидов. Посвященная этому глава 3 вызывает особое восхищение: новизна подхода, сложность изучаемых объектов, детальное исследование пространственного строения совокупностью современных методов, хиральная индукция как путем введения хирально чистых фрагментов, так и путем использования орто-трифторметильной группы. Показано, что полученные олигомеры обладают антипролиферативной активностью по отношению к клеткам гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРПЖ), который особенно трудно поддается лечению. Эффект существенно зависит от степени олигомеризации. Обоснован механизм биоактивности олигомеров, а также обнаруженного автором низкомолекулярного hit-соединения, имидазолитиазола **380**. Представляется, что работу в этом направлении следовало бы продолжить и в дальнейшем, ориентируясь в частности на структурную модификацию hit-соединений. На основе анализа экспериментальных данных автор работы высказал важную гипотезу о принадлежности структурного фрагмента 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислот к разряду привилегированных.

Не в качестве замечания, но в качестве дискуссии о причинах стабилизации цис-изомера В (схема 3.2) нужно отметить, что автор приводит уменьшение $\Delta E = E_{\text{транс}} - E_{\text{цис}}$ при введении *o*-CF₃ группы, говорит о том, что «CF₃-группа оказывает эффект конформационной фиксации цис-состояния», связывая это с конкуренцией *n*- π C=O* и *n*- π Ar* стабилизации, но не обсуждает, возможно, главную причину – взаимодействие *o*-CF₃ и амидного карбонила. Подобные взаимодействия обсуждаются, например, в работе «The fluorine atom as a halogen bond donor, viz. a positive site» (CrystEngComm, 2011, 13, 6593, DOI: 10.1039/c1ce05554b).

Особых замечаний по автореферату нет. Можно разве что указать на его некоторую перегруженность, отчасти, видимо, связанную с весьма большим объемом работы и довольно сложными для визуализации объектами.

В целом можно отметить высокий научный уровень и междисциплинарный характер диссертационного исследования, которое помимо впечатляющей по объему, полученным результатам и трудоемкости синтетической работы, в том числе с хиральными соединениями, включает ряд серьезных разделов,

посвященных исследованию биоактивности полученных уникальных структур или их взаимодействия с важными биомолекулами методом молекулярного докинга [Сортаза А (St. Aureus); тромбин, пуриновый рецептор).

Можно заключить, что диссертационная работа К.В.Кудрявцева представляет собой большое завершённое научное исследование, которое по своим научным результатам, по научной новизне, достоверности и практической значимости, вполне отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с более поздними дополнениями. Полагаем, что автор работы, К.В.Кудрявцев, безусловно заслуживает присуждения ему степени доктора химических наук по двум заявленным специальностям.

Зав. кафедрой химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Южного Федерального университета, д.х.н., проф.



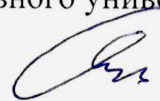
Курбатов Сергей Васильевич

Почтовый адрес: 344090, Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7

Тел. +7(863) 297-51-51

Email: kurbatov@sfedu.ru

Главный научный сотрудник НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета,



д.х.н. Морковник Анатолий Савельевич

Почтовый адрес: 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2

Тел. +7(863) 218-40-00 доб. 11553

Email: asmorkovnik@sfedu.ru

Подписи С.В.Курбатова и
А.С.Морковника заверяю.
Директор НИИ ФОХ ЮФУ,
Д. Х. М.



(А.В.Метелица)