

О Т З Ы В

официального оппонента, члена-корреспондента РАН, доктора химических наук, профессора РАН, заведующего лабораторией исследования гомолитических реакций ФГБУН

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Терентьева Александра Олеговича

на диссертационную работу **Кудрявцева Константина Викторовича**

«Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений», представленную на соискание ученой степени

доктора химических наук по специальностям:

02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа **Кудрявцева Константина Викторовича** выполнена на стыке двух активно взаимодействующих друг с другом научных направлений – медицинская и органическая химия. Такое взаимодействие в настоящее время является ключевым в поиске синтетических биологически активных веществ, в особенности – действующих веществ для получения новых лекарственных средств. Диссертационная работа имеет большую научную и методологическую значимость. В ней, с одной стороны, на высоком уровне представлены органический синтез, медицинская и компьютерная химия, биохимические исследования, а с другой стороны предложен и развит уникальный опыт сочетания этих разнообразных научных направлений в одной логически связанной работе, что в совокупности определяет **актуальность темы** исследования. Указанное сочетание также позволило Кудрявцеву К.В. на хорошем современном мировом научном уровне провести полный цикл исследований по обнаружению, синтезу и применению привилегированного (фармакофорного) фрагмента ранее не относимого к таким привилегированным структурам, имеющего строение 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты.

На основе анализа массива экспериментальных данных диссертант выдвинул гипотезу о привилегированности ранее не относимого к привилегированным структурам молекулярного фрагмента, имеющего строение 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты. По сути, это открытие и заложило основы успешного продолжения исследований в диссертационной работе. Затем, в исследовании была выбрана синтетическая методология получения 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот, и осуществлен их синтез с определенными относительными и абсолютными конфигурациями стереогенных центров; осуществлены их модификации, позволившие ввести заместители различной природы. С использованием синтетической методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов разработаны новые методы синтеза коротких β -пролиновых пептидов упорядоченного строения, в том числе энантиомерно чистых. Разработаны эффективные методы синтеза новых полициклических насыщенных азагетероциклов, в том числе мостиковых и аннелированных, из производных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот. В диссертационном исследовании впервые в качестве диполярофилов в 1,3-диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов были изучены α -бромвинилфенилсульфон, рацемические и энантиомерно чистые диэфиры N-акрилоил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот. Для дивинилсульфона и малеинового ангидрида, как диполярофилов в 1,3-диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов, были разработаны условия эффективного синтеза соответствующих новых пирролидиновых циклоаддуктов. Таким образом, и постановка научной проблемы, и предложенные соискателем пути её решения, и полученные результаты **обоснованы** и характеризуются высокой степенью **новизны**.

Важно отметить интересный с синтетической точки зрения метод получения нового класса олигомерных соединений, в том числе энантиомерно и диастереомерно чистых, с упорядоченной молекулярной

организацией, который позволил получить функционализированные поли-β-пролины. Метод характеризуется высокой стереоселективностью синтетических стадий и не требует введения защитных и активирующих функциональных групп.

Для полученных соединений исследована разнообразная биологическая активность, а также проведено молекулярное моделирование взаимодействия соединений с фрагментом 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты и биомакромолекулярных мишеней; определены соотношения «структура–активность». Найдены биологические мишени и сигнальные пути в патогенезе сердечно-сосудистых, онкологических, пищеварительных, бактериальных заболеваний, подвергающиеся воздействию агентов, содержащих привилегированную структуру 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты. Построены и оптимизированы компьютерные модели тромбина, трипсина, фактора Ха, сортазы *A. S. aureus*, простагландиновых рецепторов, киназы Аврора А, позволяющие ранжировать известные ингибиторы, антагонисты и агонисты по экспериментальной биологической активности, а также предсказывающие способы взаимодействия новых соединений, в том числе синтезированных в диссертационной работе, с перечисленными белковыми мишенями.

В результате проведённых работ получен ряд новых веществ, ингибирующих ферментативную активность сортазы *A. S. aureus*, что может быть использовано для снижения вирулентности этого высокопатогенного микроорганизма; синтезированы новые низкомолекулярные ингибиторы прокоагулянтной активности тромбоцитов и сериновых протеаз коагуляционного каскада, тромбина и фактора Ха, для потенциального использования в терапии тромботических явлений; получены низкомолекулярные агенты, обладающие доказанным профилактическим и терапевтическим действием *in vivo* по отношению к язвенным поражениям слизистой оболочки желудка различной этиологии; синтезированы

соединения, замедляющие пролиферацию и вызывающие апоптоз клеток гормонорезистентного рака простаты различного происхождения путём воздействия на важные ферменты и сигнальные пути злокачественных клеток. Перечисленные достижения определяют **практическую значимость** диссертационной работы для последующей разработки лекарств.

В целом, в работе проведен полный цикл теоретических и экспериментальных исследований по органической и медицинской химии, связанных со структурным фрагментом 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты и его использованием в дизайне биологически активных соединений, что является важным **научным достижением** в указанных специальностях химических наук.

По существу, к работе сложно сделать замечания, скорее, в качестве пожелания было бы интересно видеть экспериментальное и теоретическое сравнение некоторых 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот с родственными аналогами, в которых арильный и карбоксильный фрагменты находились бы в других положениях.

Эта огромная синтетическая работа в значительной степени основана на 1,3-диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов. Можно ли, или уместно ли чем-то заменить или дополнить синтетическую методологию по получению производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот?

Результаты диссертационной работы К.В. Кудрявцева опубликованы в ведущих зарубежных журналах, с качественным международным рецензированием, что однозначно определяет её высокий – мировой – уровень и **достоверность** полученных результатов и выводов.

Диссертационное исследование К.В. Кудрявцева удовлетворяет всем требованиям, установленным п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335,

от 02.08.2016 № 748), предъявляемым к докторским диссертациям. Его автор, Кудрявцев Константин Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям: 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Член-корреспондент РАН, доктор химических наук

(02.00.03 – органическая химия),

профессор РАН, заведующий лабораторией

исследования гомолитических реакций ФГБУН

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Терентьев Александр Олегович

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-29-44; e-mail: terentev@ioc.ac.ru

Подпись Терентьева Александра Олеговича

удостоверяю ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н. И.К. Коршевец



Химический факультет ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В.Ломоносова»
Ленинские горы д. 1, стр. 3, г. Москва, 119991
Ученому секретарю диссертационного совета
Д 501.001.69 проф., д.х.н. Магдесиевой Т. В.
от Терентьева Александра Олеговича

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Кудрявцева Константина Викторовича 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 специальности 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия. О себе сообщаю следующие сведения:

1) Терентьев Александр Олегович, чл.-корр. РАН, доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией исследования гомолитических реакций.

2) Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

3) Адрес места работы: 1119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, тел: + 7(499) 137-29-44.

4) e-mail: terentev@ioc.ac.ru.

5) Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:

1. Ivan A. Yaremenko, Mikhail A. Syroeshkin, Dmitri O. Levitsky, Fabrice Fleury, Alexander O. Terent'ev. Cyclic peroxides as promising anticancer agents: in vitro cytotoxicity study of synthetic ozonides and tetraoxanes on human prostate cancer cell lines. *Medicinal Chemistry Research*, **2017**, Volume 26, Issue 1, pp 170–179.
2. Alexander O. Terent'ev, Zhanna Yu. Pastukhova, Ivan A. Yaremenko, Roman A. Novikov, Dmitry V. Demchuk, Lev G. Bruk, Dmitry O. Levitsky, Fabrice Fleury, Gennady I. Nikishin. Selective transformation of tricyclic peroxides with pronounced antischistosomal activity into 2-hydroxy-1,5-diketones using iron (II) salts. *Tetrahedron*, **2016**, 72, 3421-3426.
3. Alexander O. Terent'ev, Vera A. Vil', Evgenii S. Gorlov, Gennady I. Nikishin, Kasimir K. Pivnitsky, Waldemar Adam. Lanthanide-catalyzed oxyfunctionalization of 1,3-diketones, acetoacetic esters, and malonates by oxidative C-O coupling with malonyl peroxides. *JOC*, **2016**, 81, 810-823.

4. Gabriel dos Passos Gomes, Vera Vil', Alexander Terent'ev, Igor V. Alabugin. Stereoelectronic source of the anomalous stability of bis-peroxides. *Chemical Science*, **2015**, 6, 6783-6791.
5. Noemi Cowan, Ivan A. Yaremenko, Igor B. Krylov, Alexander O. Terent'ev, and Jennifer Keiser. Elucidation of the *in vitro* and *in vivo* activity of bridged 1,2,4-trioxolanes, bridged 1,2,4,5-tetraoxanes, tricyclic monoperoxides, silyl peroxides, and hydroxylamine derivatives against *Schistosoma mansoni*. *Bioorganic and Medical Chemistry*, **2015**, 23(16), 5175-5181.
6. Abed Al Aziz Al Quntar, Morris Srebnik, Alexander O. Terent'ev and Valery M. Dembitsky. Cyclobutyl- and Cyclobutenylphosphonates: Synthesis, Transformations and Biological Activities. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2014**, 11, 445-461.
7. Kazakov, Dmitri V.; Safarov, Farit E.; Nazirov, Timur A.; Kazakova, Oxana B.; Terent'ev, Alexandr O.; Borisov, Dmitri A.; Adam, Waldemar. Chemiluminescence of 1,2,4-trioxolanes and 1,2,4,5-tetroxanes: fundamentals and possible biomedical applications. *LUMINESCENCE* **2012**, 27 (2), 125-125.
8. Katrin Ingram, Ivan Andreevich Yaremenko, Igor Krylov, Lorenz Hofer, Alexander Olegovich Terent'ev, and Jennifer Keiser. Identification of antischistosomal leads by evaluating peroxides of β -dicarbonyl compounds and their heteroanalogues: bridged 1,2,4,5-tetraoxanes and alphaperoxides, and β,δ -triketones: tricyclic monoperoxides. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (20), 8700-8711.
9. Vera A. Vil', Ivan A. Yaremenko, Alexey I. Ilovaisky and Alexander O. Terent'ev, Synthetic Strategies for Peroxide Ring Construction in Artemisinin, *Molecules* **2017**, 22(1), 117.

Чл.-корр. РАН, д.х.н., профессор РАН,
заведующий лабораторией исследования
гомолитических реакций ФГБУН
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН

Terent'ev

Терентьев А.О.

Подпись Терентьева Александра Олеговича

удостоверяю ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец