

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **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 специальностям 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Кудрявцева К.В. посвящена разработке новых синтетических подходов к построению большого ряда разнообразных биологически активных соединений на основе 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, обладающих значительным потенциалом в плане создания перспективных лекарственных препаратов. Как правило, наличие в полициклической системе совокупности различных гетероатомов (кислорода, азота и серы) способствует ее особенно высокой биологической активности. Спектр биологического действия объектов настоящего исследования весьма широк ввиду включения в их структуру фрагментов 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты или ее функциональных аналогов, что обуславливает применение данных соединений в качестве достаточно эффективных и малотоксичных лекарственных препаратов (противоопухолевых, антикоагулянтных, противовоспалительных). Этот факт свидетельствует о высокой *практической ценности* рассматриваемой диссертационной работы.

К тому же, в последнее время возникла острая необходимость в направленном поиске специфических низкомолекулярных органических соединений, которые целесообразно вовлекать в синтез мишень-ориентированных структур для дальнейшего получения с их участием важных лекарственных препаратов. Прогнозирование общих закономерностей синтеза соединений на основе 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, выявление особенностей поведения полученных полигетероатомных систем и установление зависимостей «структура – свойство» и «структура – биологическая активность» определяет *актуальность* проведенных автором исследований, которая, однозначно, не вызывает сомнений. Четкая формулировка цели диссертационной работы, данная автором, способствовала ее успешному выполнению на высоком профессиональном уровне.

Широкое разнообразие впервые проведенных Кудрявцевым К.В. химических реакций, позволивших осуществить поиск эффективных путей получения новых полигетероатомных (O-, N-, S-содержащих) и полициклических соединений с фрагментом 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, обуславливают достаточно значимую *научную новизну* рецензируемой работы.

Реализованные автором научные исследования разноплановы и масштабны. Кудрявцевым К.В. впервые разработаны эффективные синтетические методы полициклических насыщенных азагетероциклических соединений (мостиковых и аннелированных) на основе функциональных производных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот. Автором предложен новый метод синтеза функционализированных β -пролиновых олигомеров, заключающийся в последовательности стадий превращений: ацилирование вторичных аминогрупп акрилоилхлоридом и 1,3-дициклоприсоединение пространственно-затруднённых акриламидов и иминоглицинатов. Метод синтеза отличается высокой стереоселективностью основных стадий реакции и отсутствием необходимости предварительного введения в исходную структуру защитных и активирующих функциональных групп. Особый интерес вызывает изученная автором возможность разделения рацемической смеси продуктов реакции с целью получения энантиомерно и диастереомерно чистых соединений с упорядоченной молекулярной организацией.

Значительным новаторским вкладом Кудрявцева К.В. в раздел органической химии, а именно, реакционной способности полигетероатомных и полициклических соединений –

производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот явилась созданная на их основе библиотека веществ, характеризующаяся большим химическим разнообразием. Несомненным достоинством работы Кудрявцева К.В. оказалась всесторонняя оценка биологической активности полученных соединений на различных уровнях (фермент, клетка орган, организм), что позволило, в конечном итоге, сформулировать перспективную для современной медицинской химии стратегию направленного синтеза практически полезных веществ.

Для установления строения полученных соединений автором использован современный набор физико-химических методов анализа (^{13}C , ^1H ЯМР-спектроскопия, РСА, ТСХ и др.), а также проведены кинетические исследования, использован подход молекулярного моделирования и подтверждено строение полученных структур с помощью квантово-химических расчетов. В связи с этим результаты диссертационной работы и их интерпретация не вызывают сомнения.

Результаты исследований опубликованы в 35 статьях (в том числе, в 28 статьях в рецензируемых журналах по перечню ВАК РФ, включая большое количество статей в зарубежных изданиях), апробированы на представительных научных конференциях различного уровня. Весомой заслугой Кудрявцева К.В., с точки зрения прикладного аспекта диссертации, является опубликование результатов проведенных исследований в виде пяти патентов РФ на изобретение.

Работу отличает особая тщательность автора, как в изложении материала, так и в ее оформлении. Сделанные по работе выводы полностью соответствуют общепринятым представлениям органической и медицинской химии. Однако в качестве пожелания хочется отметить, что в общей характеристике диссертационной работы было бы целесообразно указать весь перечень методов физико-химического анализа, используемых в ходе проведенного исследования. Такая информация является важным аспектом работы, и акцент на нее лишней раз подчеркнул бы масштабность, глубину и достоверность полученных автором интересных научных результатов. Указанный недостаток носит лишь частный характер и, ни в коей мере, не снижает положительной оценки работы Кудрявцева К.В..

Все изложенное в отзыве свидетельствует о том, что проделанное Кудрявцевым К.В. цельное, завершённое научное исследование, представленное в диссертационной работе «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений», соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия.

Профессор кафедры химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Астраханский государственный
технический университет»,
доктор химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия, доцент

414056, г. Астрахань, ул. Татищева 16, ФГБОУ ВО «АГТУ», кафедра химии
elenshin@rambler.ru
тел. раб. +78512614158
тел. сот. +79064566159
27.03.2017


Елена Владимировна Шинкарь
