

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу
Моисеевой Александры Андреевны
**«РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОЗДАНИЮ ГИБРИДНЫХ
МОЛЕКУЛ С ЦИТОСТАТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ»**,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальностям
1.4.8. – Химия элементоорганических соединений
1.4.3. – Органическая химия

Диссертационное исследование Моисеевой А.А. посвящена получению разнообразных производных известного препарата даунорубицина – одного из основных представителей серии антрациклиновых соединений, которые зарекомендовали себя первоначально в качестве антибиотиков, а впоследствии стали активно использоваться для терапии опухолевых заболеваний. Основной задачей в разработке новых лекарственных препаратов данного типа наряду с увеличением их цитотоксичности по отношению к раковым клеткам является максимально возможное снижение побочных эффектов, таких как кардиотоксичность, мутагенность, тератогенность, иммунодепрессивные свойства. В настоящее время различают уже три поколения антрациклиновых препаратов, при этом постоянно усложняется структура вновь синтезируемых молекул; как правило, новые заместители вводят либо в положения 9 и 10 тетрациклической системы, но чаще – в сахаридный заместитель, при этом получены и изучены также ди- и трисахаридные производные. Тем не менее, до сих пор важной задачей остается всемерное понижение токсичности синтезируемых препаратов, соответственно, предпринятое Моисеевой А.А. исследование, задачей которого является получение разнообразных производных посредством модификации даунозоаминовой части даунорубицина, является важной и **актуальной**.

Целью данной работы является разработка методов химической модификации даунорубицина по даунозоаминовому фрагменту для получения гибридных молекул различного строения, в т. ч. и элементоорганических, а также изучение строения, цитотоксических свойств новых производных даунорубицина и установление, по возможности, связи структуры изучаемых соединений с их антипролиферативными свойствами.

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части, списка литературы (215 ссылок) и приложения. Работа включает 9 таблиц, 48 схем и 31 рисунок.

Во введении дается обоснование актуальности выбранной для исследования тематики, формулируется цель исследования, обосновывается научная новизна и практическая значимость исследования, кратко характеризуются методология и методы исследования, указан личный вклад автора, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, приведен список научных конференций, на которых работа была апробирована.

Обзор литературы посвящен стратегии и основным направлениям химической модификации антрациклиновых препаратов, что, несомненно, совершенно логично в свете тематики собственного исследования диссертанта. Вначале автор кратко, но информативно останавливается на классификации, механизме действия и возможных побочных эффектах данных соединений, при этом подчеркивается, что механизм биологического действия антрациклинов сложный, многофакторный, что приводит зачастую к неизбирательному воздействию на делящиеся клетки, находящиеся в стадии интерфазы, в которой происходит репликация ДНК. Указано, что основное действие антрациклинов – это интеркалирование в ДНК, соответственно, их способность вмешиваться в функционирование топоизомераз и ингибировать их является основным фактором, на котором строится рациональный подход к созданию структурных аналогов антрациклинов. Далее в обзоре рассмотрены три основные направления модификации антрациклиновых соединений для повышения их эффективности в качестве противоопухолевых препаратов, а именно: а) реакции с участием хинонового фрагмента молекулы; б) реакции по карбонильной или α -гидроксикетонной группе; в) функционализация даунозоаминового фрагмента антрациклинов. Показано, что основные успехи по созданию препаратов новых поколений связаны именно с путями б) и в), причем в обзоре наибольшее внимание уделено именно третьему пути модификации, как наиболее широко представленному в литературе, так и в связи с тем, что именно этот путь избран автором для собственного исследования. Следует отметить необычайно широкий спектр получаемых по этому методу производных антрациклинов, содержащих самые различные по химической природе заместители в сахаридном фрагменте, что подчеркивает сложность встающей перед диссертантом задачи – найти именно те, ранее не описанные пути превращения даунозоаминового фрагмента, которые позволили бы получить соединения с желаемыми фармакологическими характеристиками.

Центральной частью работы является **Обсуждение результатов**, полученных лично Моисеевой А.А. в ходе выполнения диссертационного исследования. Последовательность экспериментов, проведенных ею по синтезу различным образом модифицированных антрациклинов по даунозоаминовому фрагменту вполне логична, анализ результатов изложен в следующих параграфах: 1) получение карбаматов даунорубицина и введение в структуру антибиотика остатков полифторированных, пиперонилового и триметоксибензильного спиртов, а также замещенных бисарилиденпиперидонов, обладающих собственной противоопухолевой активностью; 2) синтез амидов даунорубицина с использованием как ароматических кислот (производных пипероналя), так и фосфорсодержащих кислот, в т. ч. бисфосфонатного производного индола, обладающего собственной противоопухолевой активностью; 3) синтез 1,2,3-триазолов и введение различных замещенных пипероналей, а также получение моно- и бисфосфонатов антрациклиновой структуры; 4) прямое алкили-

рование NH_2 -группы с помощью различных простых бромпроизводных в условиях МФК – как способ получения билдинг-блоков для дальнейших превращений; 5) присоединение простых соединений, содержащих кратные связи к NH_2 -группе даунорубицина (реакция аза-Михаэля); 6) восстановительное аминирование с использованием разнообразных ароматических альдегидов (замещенных пипероналей, полиметоксильных бензальдегидов и некоторых других). В ходе выполнения синтетической части работы автору пришлось получить большое количество исходных соединений, в ряде случаев потребовалось оптимизировать известные методы, тщательно подобрать условия для увеличения выхода целевых продуктов. Чрезвычайно широк круг используемых Моисеевой А.А. синтетических методов; тщательная хроматографическая очистка получаемых соединений, необходимая для последующих биологических испытаний, высокие выходы целевых соединений, нередко превышающие 90%, – все это свидетельствует о высоком экспериментальном мастерстве автора диссертации. Выбор тех или иных заместителей подкрепляется ссылками на литературные данные, что говорит о глубокой проработке автором теоретических основ не только органической, но и медицинской химии. Приведем несколько примеров удачных синтетических находок диссертанта. Для использования 1,3-диполярного алкиназидного циклоприсоединения необходимо было подобрать активный катализатор – триэтилфосфитный комплекс иодида меди, автором получены как азидные, так и этинильные производные даунорубицина, а на их основе – большая выборка триазолил-содержащих производных, в том числе, несущих фосфонатные группы. В целом, структурный фрагмент антрациклина сам по себе отнюдь не является химически инертным, и диссертанту неоднократно приходилось сталкиваться с необходимостью подбирать условия реакций, чтобы не разрушить эту важнейшую часть молекулы. Казалось, бы, довольно тривиальная задача – прямое алкилирование аминогруппы даунорубицина – оказалась совсем не такой простой, но Моисеева А.А. справилась с поставленной задачей и ввела в состав молекулы необходимые для дальнейших превращений аллильные и пропаргильные заместители, кропотливо подобрав наилучшие условия. Наконец, значительные трудности были ею успешно преодолены и при получении производных методом восстановительного аминирования с использованием тщательно очищенного NaBH_3CN . Таким образом, всего в работе диссертантом получено 62 новых соединения.

Вторая, чрезвычайно важная часть работы связана с широким тестированием полученных веществ на пяти линиях раковых клеток, при этом наилучшие результаты получены для соединений, являющихся продуктами модификации с сохранением аминной функции путем восстановительного аминирования карбонильных соединений. Ряд соединений значительно превосходит исходный даунорубицин по своему цитотоксическому действию. Такие антрациклины, содержащие метоксильные группы, пиперонильный фрагмент или

совмещение этих фармакофоров в своей структуре, показывают широкий спектр антипролиферативной активности. Введение остатка пипероналя и/или метоксильных групп в антрациклиновую структуру с помощью метода восстановительного аминирования положительно сказывается на активности получающихся при этом производных: они оказываются эффективными против опухолей различной этиологии, совмещая высокую цитотоксичность с избирательностью действия, что делает их перспективными противоопухолевыми агентами. Кроме того, производные с пиперониловым фрагментом обнаруживают низкие значения острой токсичности (LD50) примерно в 60 раз сравнению с исходным антибиотиком, что делает эти соединения более эффективными для лечения противоопухолевых заболеваний, а значения их терапевтических индексов на порядки превышают такие у даунорубицина. Но среди всех полученных автором новых производных даунорубицина особо выделяются два – содержащие диметокси- или триметоксибензильные заместители у атома азота, которые обладают уникально высокой эффективностью против опухолей различной этиологии, значения их цитотоксичности выше на порядки, чем у исходного даунорубицина; на примере линии клеток карциномы легкого они оказываются в 530 раз эффективнее. Эти 2 соединения-лидера являются очень перспективными антипролиферативными агентами. Соответственно, по результатам биологического тестирования диссертант запатентовал 4 новых наиболее активных соединения.

Таким образом, как **научная новизна**, так и **теоретическая и практическая значимость** работы не вызывают ни малейшего сомнения.

Достоверность полученных в работе результатов определяется набором независимых физико-химических методов исследования, которые были использованы автором при выполнении работы и которые в полной мере раскрываются при анализе **Экспериментальной части** работы. В ней приведены подробные методики получения новых соединений, тщательно охарактеризованных спектроскопией ЯМР, ИК, масс-спектрами высокого разрешения, данными элементного анализа. Проведено тщательное отнесение сигналов в спектрах ЯМР с использованием двумерной спектроскопии, что дополнительно подтверждает экспериментальное мастерство автора и его отличное владение современными методами анализа органических соединений.

Выводы достаточно полно отражают основные достижения автора диссертации. **Список литературы** оформлен по правилам и содержит 215 наименований.

Основные результаты диссертации опубликованы соискателем в научных журналах, входящих в перечень ВАК диссертационных исследований, доложены на научных конференциях и хорошо известны научной общественности.

Автореферат диссертации и опубликованные работы полностью отражают основное содержание работы.

Автор диссертации лично получил и обобщил основные результаты исследований под руководством руководителя работы.

Диссертация Моисеевой А.А. является научно-квалификационной работой, которая, на основании выполненных автором исследований, вносит значимый вклад в развитие современных представлений о методах синтеза производных даунорубицина, в работе выявлен ряд закономерностей, позволяющих прогнозировать и осуществлять направленный синтез соединений данного класса с ценными цитостатическими свойствами, что позволяет классифицировать данную диссертационную работу как научное достижение в области химии элементоорганических соединений и органической химии.

По работе есть ряд замечаний и предложений, которые не снижают общее прекрасное впечатление от исследования:

- 1) В нескольких случаях автор кратко указывает на деструкцию антрациклинового остова при использовании тех или иных реагентов, например, при попытке ввести в реакцию аза-Михаэля даунорубицин с некоторыми акцепторами Михаэля. Было бы уместно для читателей прояснить (если это, конечно, возможно на основании экспериментальных данных), что происходит с антрациклиновым остовом и с чем связано такое негативное действие именно этих реагентов.
- 2) Чем автор может объяснить столь сильное отличие в выходах продуктов восстановительного аминирования 24?
- 3) В диссертации большое внимание уделяется получению производных даунорубицина, содержащих пиперонильный фрагмент, что неслучайно, т.к. он обеспечил высокую цитотоксичность соединений против ряда раковых клеток. Однако в Обзоре литературы об этом заместителе практически не упоминается, в связи с этим хотелось бы узнать, как автор догадался столь широко использовать его в своей работе.
- 4) Было бы интересно зарегистрировать спектры УФ хотя бы некоторых новых соединений, поскольку автор постоянно подчеркивает яркую окраску (разнообразные оттенки красного) полученных соединений.

Замечания к работе принципиального характера не имеют и не влияют на общую положительную оценку.

Считаю, что Моисеева А.А. проявила себя квалифицированным исследователем, хорошо владеющим как методами органического и элементоорганического синтеза, так и современными методами исследования, позволяющими получать достоверную информацию о составе, молекулярном строении и физико-химических характеристиках получаемых соединений, а также получила отличную подготовку и в области медицинской химии, получив обширную серию веществ, перспективных для лечения опухолевых заболеваний.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.8. – химия элементоорганических соединений (химические науки) в пунктах: 1) Синтез, выделение и очистка новых соединений; 2) Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений; 6) Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 7) Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений, а также специальности 1.4.3. – органическая химия (химические науки) в пунктах: 1) Выделение и очистка новых соединений; 3) Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7) Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Можно заключить, что диссертация **Моисеевой А.А. «Разработка синтетических подходов к созданию гибридных молекул с цитостатическими свойствами»** удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в “Положении о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденном Правительством Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а ее автор, **Моисеева Александра Андреевна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям **1.4.8. – химия элементоорганических соединений (химические науки) и 1.4.3. – органическая химия (химические науки)**.

Официальный оппонент

ведущий научный сотрудник кафедры органической химии

Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

доктор химических наук по специальности 1.4.3. (02.00.03) – органическая химия,

Аверин Алексей Дмитриевич

Подпись Аверина А.Д. удостоверяю:

Декан Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

член-корреспондент РАН, профессор

Калмыков Степан Николаевич

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,

г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,

Химический факультет

Телефон: +7-495-939-3571

Адрес электронной почты: averin@org.chem.msu.ru

01 ноября 2021 г.

