

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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» и 1.4.3. «Органическая химия».

Актуальность работы. Важной и актуальной задачей современной органической и элементоорганической химии является направленный синтез соединений с практически полезными свойствами, а также установление взаимосвязи между этими свойствами и структурой полученных веществ. Одно из приоритетных направлений синтетической органической, элементоорганической химии посвящено целенаправленному созданию лекарственных препаратов. Дизайн перспективных лекарственных препаратов базируется на следующих методологиях, можно выделить два наиболее важных подхода: а) анализ активных сайтов биологической мишени и, с учетом данных молекулярного докинга, конструирование целевых структур; б) модификация природных биологически активных веществ, современных синтетических антибиотиков, противоопухолевых препаратов с целью создания на их основе, так называемых, «гибридных» соединений, включающих в состав фармакофорные группы. Последний подход предполагает существенное усиление активности, по сравнению с базовой структурой, и снижение токсичности за счет эффекта синергизма входящих в состав молекулы фрагментов. Стремительное развитие онкологических заболеваний человека предъявляет особые требования к поиску и целенаправленному созданию эффективных противоопухолевых препаратов, которые обладали бы высокой активностью, селективностью и низкой токсичностью. Одним из широко используемых в терапии онкологических заболеваний препаратов является известный антибиотик Даунорубицин. Несмотря на высокую эффективность этого препарата при химиотерапии онкологических новообразований, имеются серьезные побочные эффекты,

которые ограничивают его применение: высокая кардиотоксичность, мутагенность, тератогенность, эмбриотоксические, иммунодепрессивные свойства и т.д. В структуре Даунорубицина имеется активная терминальная амино группа, которая может быть модифицирована с целью снизить побочные негативные эффекты и усилить противоопухолевую активность. Диссертационная работа Моисеевой Александры Андреевны выполнена в этой важной и актуальной области и посвящена целенаправленному конструированию новых типов «гибридных» соединений, обладающих противоопухолевой активностью на платформе Даунорубицина.

Общая структура работы. Диссертационная работа Моисеевой А.А. представлена на 160 страницах и содержит 31 рисунок, 48 схем и 9 таблиц. Состоит из шести разделов: введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 215 наименований цитируемой литературы.

В соответствии с поставленной задачей диссертантом был представлен литературный обзор «Стратегия и основные направления химической модификации антрациклиновых антибиотиков» в котором проведен анализ существующих методов модификации антрациклиновых антибиотиков, продемонстрирован эффект такой модификации, заключающийся в увеличении противоопухолевой активности образующихся соединений. Проведенный анализ позволил диссертанту остановить свое внимание на структуре Даунорубицина, содержащего термальную амино группу. Несмотря на большую привлекательность для модификации этого антибиотика, с целью создания новых типов активных противоопухолевых препаратов, к началу диссертационной работы в литературе имелось небольшое число публикаций. Представленные в литературном обзоре современные достижения (141 ссылка) в этой области удачно структурированы по разделам, логичны и охватывают период за последние 20 лет. Необходимо отметить, что большая часть первоисточников опубликована за период с 2018 по 2020 год. Такой

большой интерес широкого круга исследователей может свидетельствовать об актуальности и важности работ, проводимых в этой области.

В разделе, посвященном обсуждению полученных диссертантом результатов, представлена стратегия формирования «гибридных» соединений на основе Даунорубицина, которая заключается в использовании синтетических приемов для модификации терминальной амино группы. Диссертант очертил круг реакций, реагентов, обосновал выбор последних с учетом построения «гибридных» соединений. Этим вводимым фрагментам отводилась определенная функция, которая по мнению диссертанта, должна была привести к существенному усилению противоопухолевой активности конечного продукта и снижению токсичности. Диссертант определил 6 главных направлений модификации амино группы Даунорубицина:

- синтез карбаматов даунорубицина, содержащих в карбаматном фрагменте остатки полифторированных, пиперонилового и триметоксибензильного спиртов, а также замещенных бисарилиденпиперидонов, которые обладают собственной противоопухолевой активностью;
- синтез амидов даунорубицина с использованием ароматических кислот (производных пипероналя), фосфорсодержащих кислот: бисфосфонатного производного индола, обладающего собственной противоопухолевой активностью;
- синтез 1,2,3-триазолов и введение различных замещенных пипероналей, а также получение моно- и бисфосфонатов антрациклиновой структуры;
- прямое алкилирование NH_2 -группы с помощью различных простых бромпроизводных в условиях МФК – как способ получения билдинг-блоков для дальнейших превращений;
- взаимодействие Даунорубицина с соединениями, содержащими кратные связи (реакции Михаэля);
- восстановительное аминирование с использованием

разнообразных ароматических альдегидов (замещенных пипероналей, полиметоксильных бензальдегидов и некоторых других).

В результате проведенных исследований диссертантом получено 62 новых «гибридных» соединений Даунорубицина, для которых была изучена цитотоксичность по отношению к 4 линиям опухолевых клеток (A549 (карцинома легкого), RD (рабдомио-саркома), HCT116 (карцинома толстого кишечника), MCF7 (аденокарцинома молочной железы) и выявлены 4 соединения – лидеры, которые оказываются эффективными против опухолей различной природы, совмещая высокую ингибирующую способность с избирательностью действия, что делает их перспективными противоопухолевыми агентами. Таким образом, поставленная цель работы достигнута, получены замечательные практически важные результаты, которые имеют большую перспективу для создания на их основе лекарственных противоопухолевых препаратов.

В экспериментальной части работы, представлены физико-химические данные всех синтезированных соединений, описание приборов, методов, используемых для подтверждения структуры полученных веществ.

Для установления структуры и состава всех полученных соединений диссертант широко использовал современные физические методы – ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P) и ИК спектроскопию, а также масс-спектрометрию высокого разрешения и данные элементного анализа.

Применение арсенала этих современных физических методов позволило диссертанту обеспечить надёжность и достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа обладает высокой степенью новизны и практической значимости.

Научная новизна диссертационной работы Моисеевой А.А. заключается в целенаправленной модификации амино группы Даунорубицина с использованием разнообразных приёмов синтетической органической и элементоорганической химии, можно отметить некоторые из них: прямые методы модификации NH_2 -группы Даунорубицина (амидирование кислотами,

в том числе фосфорсодержащими, восстановительное аминирование, реакция аза-Михаэля и т. д.); использование «клик»-реакции функционализированных азидов и ацетиленов с соответствующими производными Даунорубицина; реакции метатезиса, которая ранее в химии антрациклинов не использовалась.

Практическая значимость работы состоит не только в синтезе большого количества «гибридных» производных Даунорубицина (62 соединения), но в исследовании противоопухолевой активности всех синтезированных соединений, на линиях раковых клеток карциномы легкого A549, рабдомиосаркомы RD, карциномы толстого кишечника HCT116 и аденокарциномы молочной железы MCF7, позволившего выявить 4 соединения-лидера, которые существенно превосходят исходный Даунорубицин по антипролиферативному действию и обладающих низкими значениями острой токсичности.

Основное содержание диссертации опубликовано в 5 статьях в отечественных и иностранных научных журналах, рекомендованных ВАК, в 1 статье в научном журнале, входящим в список РИНЦ, а также в 2-х патентах РФ. Результаты диссертационной работы были представлены на международных и российских конференциях. По материалам этих конференций опубликовано 10 тезисов докладов.

Проведенный анализ диссертационной работы позволяет сделать вывод, что цель работы, заявленная диссертантом, достигнута, поставленные задачи решены. Выводы по диссертационной работе приведены в заключении, они грамотно сформулированы и отражают основные итоги проведенного исследования, которые соответствуют поставленной цели.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1) Осуществляя целенаправленный синтез карбаматов на основе Даунорубицина, диссертант выделил соединения 3 а-с выход 51-55% (стр. 39 диссертации). Невысокий выход карбаматов позволяет задуматься о возможности образования других соединений. Возможно ли образование в

этих реакциях за счет гетероциклизации с участием гидроксильной группы циклических карбаматов (производных оксазолидинона)?

2) В диссертационной работе получено большое количество «гибридных» соединений Даунорубицин и практически все соединения были тестированы на противоопухолевую активность. Было бы замечательно, если бы диссертант привел данные –структура - активность в виде диаграммы, в которой наглядно можно было проследить связь структура - активность.

3) Осуществляя восстановительное аминирование Даунорубидина с помощью ароматических альдегидов, диссертант получил большую библиотеку «гибридных» соединений 24(h-n), которые содержат в арильной части две или три метоксильные группы, занимающие различное положение в бензольном кольце. Среди этих структур выдающиеся значения цитотоксической активности имеют соединения 24j и 24l, которые в бензольном кольце содержат метоксильные группы, расположенные в мета-положении, относительно друг друга. Имеется ли у диссертанта объяснение этого очень интересного факта?

4) Можно отметить замечание технического характера: на странице 66 диссертационной работы, диссертант оставил нумерацию схемы 45, которая ранее была использована на стр. 63. С учетом этой технической ошибки общее количество схем в диссертационной работе должно быть 48, а не 49.

Перечисленные выше замечания не являются принципиальными, не затрагивают научную составляющую, достоверность полученных диссертантом результатов и не влияют на высокую положительную оценку этой большой, замечательной работы, потребовавшей от автора значительного экспериментального мастерства и хорошей теоретической подготовки. В целом, диссертационная работа производит очень хорошее впечатление как по объему проведенной синтетической работы, так и по методам, выбранным для доказательства структуры полученных соединений, а также по стилю изложения результатов.

Содержание диссертационной работы полностью соответствует задачам, сформулированным в паспортах специальностей 1.4.8. «Химия элементоорганических соединений» и 1.4.3. «Органическая химия»: «Изучение строения, физико-химических свойств и реакционной способности элементоорганических соединений»; «Установление взаимосвязей между строением и свойствами элементоорганических соединений»; «Направленный синтез соединений с практически важными свойствами или новыми структурами. Прикладные аспекты химии элементоорганических соединений направлены на создание новых веществ и материалов для медицины»; «Установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений»; «Направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами».

Заключение

Такими образом, в диссертационной работе Моисеевой Александры Андреевны получены достоверные, значимые результаты, которые обладают новизной, научной и практической значимостью для органической и элементоорганической химии.

Опубликованные работы и автореферат полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

Считаю, что диссертационная работа Моисеевой Александры Андреевны «Разработка синтетических подходов к созданию гибридных молекул с цитостатическими свойствами» по актуальности, объёму выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню обсуждения, достоверности полученных результатов, а также обоснованности научных положений, выводов полностью соответствует критериям, предъявляемым к диссертационным работам, согласно п.п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к

кандидатским диссертациям, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической и элементоорганической химии: целенаправленное создание новых типов «гибридных» молекул с цитостатическими свойствами на основе Даунорубина, путем введения в его структуру органических и элементоорганических фармакофорных фрагментов, а её автор, Моисеева Александра Андреевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8. «Химия элементоорганических соединений» и 1.4.3. «Органическая химия».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор
 Главный научный сотрудник, заведующий лабораторией элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Бурилов Александр Романович

Контактные данные:

Раб. тел.: +7(843)272-73-24; моб. тел.: +79274196269; e-mail: burilov@iopc.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 1.4.8. (02.00.08) - Химия элементоорганических соединений

Адрес места работы:

420088, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д.8

Бурилов А.Р. _____

28 октября 2021 г.

Подпись Бурилова А.Р. заверяю:

Подпись Бурилова А.Р.
 Заверяю нах. ст.г. ДИО
Д.П. Гизатуллина Лейсан Шаукатовна
 " 28 " 10 2021 г.

