

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

Академик

М.П. Егоров

«25» октября 2021 г.



25.10.2021
а 12104-602/2171-01

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук 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» и 1.4.3 «Органическая химия»

Одной из главных задач, стоящих в настоящее время перед человечеством, является победа над раком – второй (после сердечно-сосудистых заболеваний) главной причины смерти людей во всех возрастных группах. Для борьбы с этим страшным недугом в настоящее время созданы тысячи разнообразных препаратов, среди которых совершенно особое место занимают антрациклиновые антибиотики – высокоэффективные, простые в использовании, и, что немаловажно, относительно дешевые, они по праву являются препаратами первой линии борьбы с раком во всех странах мира, в том числе и в России.

К сожалению, им, как и другим подобным препаратам, при использовании присущ целый спектр побочных эффектов, среди которых

именно для антрациклинов нужно особенно отметить острую токсичность кардиотоксичность, а также быстрое развитие множественной лекарственной резистентности. Борьба с ними началась примерно через 10 лет после открытия самих антрациклинов – 50 лет назад – и не прекращается по настоящее время, главным образом, путем химической модификации молекул антибиотиков. Несмотря на огромное количество синтезированных соединений, преодолеть негативные факторы применения антрациклинов до конца не удалось и по настоящее время, поэтому работа по дальнейшей модификации структуры антрациклинов продолжается во всех ведущих странах мира, в том числе и в России. Это очень важное направление исследований как в практическом плане (синтез новых лекарств), так и в плане осмысления связи структура-активность, что чрезвычайно важно и для других классов биологически активных соединений.

Именно этим проблемам и посвящено диссертационное исследование А.А. Моисеевой, поэтому его **актуальность** не вызывает никаких сомнений. Следует особо отметить, что это глубокое научное исследование имеет несомненную **практическую направленность**, что в современных условиях особенно актуально и ценно.

Диссертационное исследование А.А. Моисеевой построено по классической схеме и состоит из введения, обзора литературных данных по теме диссертации, обсуждения полученных автором собственных результатов, экспериментальной части с подробными методиками всех проведенных экспериментов, выводов и списка цитированной литературы (215 наименований). В приложении приведены спектры некоторых из полученных соединений. Работа изложена на 160 страницах, включая рисунки и схемы химических реакций.

Во **введении** автором формулируется актуальность выбранной темы исследования, цель, содержание поставленных задач, научная и практическая значимость полученных диссертантом результатов.

Литературный обзор диссертации, изложенный на 26 страницах и состоящий из 5 глав, посвящен рассмотрению последних тенденций в химической модификации антрациклиновых антибиотиков. Кроме этого, рассмотрены некоторые актуальные вопросы механизма действия данных препаратов на раковые клетки, а также современные взгляды на механизмы развития побочных эффектов при использовании данных препаратов. В целом, выбор тематики литературного обзора отражает основное направление диссертационной работы и позволяет оценить хорошее владение диссертантом ранее опубликованными данными. Хотелось бы отметить отрядный факт, достаточно редко встречающийся при оформлении кандидатских диссертаций, а именно опубликование автором обзора по теме работы в журнале *INEOS OPEN* в 2019 году, в котором уже содержатся все необходимые сведения по данному вопросу. Поэтому обзор диссертации содержит только самые свежие и наиболее необходимые для практической синтетической работы литературные данные. Поскольку по модификации антрациклинов имеется огромное количество публикаций, в том числе и обзорного характера, продемонстрированный автором подход к написанию диссертационного обзора представляется оптимальным и заслуживающим всяческого одобрения. Оценивая обзор в целом, следует подчеркнуть, что он достаточно полно и грамотно освещает современное состояние рассматриваемых проблем и создает хорошие предпосылки для самостоятельной синтетической работы автора.

Обсуждение собственных результатов автор проводит на 38 страницах диссертации, причем материал разбит на 7 глав.

В первой главе обсуждения результатов приведены данные о путях синтеза и цитотоксичности карбаматных производных даунорубицина, содержащих полифторированные, бисарилденпиперидоновые и полиметоксибензильные фрагменты, хорошо себя зарекомендовавшие как фармакофорные группы. Синтез этих конъюгатов был осуществлен через промежуточное образование активных *n*-нитрофениловых эфиров, легко

реагирующих со свободным даунорубицином. Изучение цитотоксичности синтезированных соединений показало их сравнительно невысокую антипролиферативную активность, однако позволило выявить наиболее перспективные направления дальнейшей работы.

Во второй главе рассмотрено получение амидов даунорубицина с различными кислотами. Конденсация проводилась с применением сшивающего агента диизопропилкарбодиимида (DIC), обычно используемом в химии природных соединений, и позволяющим проводить реакции в исключительно мягких условиях. Целевые соединения оказались средними по активности, так же, как и карбаматы, но и тут автор подметил ряд перспективных направлений дальнейшей работы.

Третья глава посвящена модификации даунорубицина с помощью «клик»-реакций. Автором были разработаны методы синтеза как ацетиленовых, так и азидных компонентов данной реакции. Была проведена работа по оптимизации «клик»-реакций, что позволило получать триазольные производные даунорубицина с вполне конкурентными выходами. Однако, введение триазольного фрагмента в молекулу даунорубицина не привело к ожидаемому возрастанию противораковой активности.

Четвертая глава посвящена прямому алкилированию NH_2 -группы даунорубицина галогенсодержащими агентами. Реакции проводились в условиях МФК, автору удалось оптимизировать условия процесса и получить целый набор перспективных синтонов. Во всех случаях были выделены продукты моно- и диалкилирования и, таким образом, в одну стадию удалось получить два ценных продукта. Такое бывает очень редко и это, безусловно, отличная находка автора.

В пятой главе рассмотрена реакция метатезиса применительно к производным даунорубицина. Самое удивительное, что эту реакцию удалось вообще провести при таком количестве никак не защищенных функциональных групп, и при использовании катализаторов Граббса I и II поколений. Структура полученного продукта доказана надежно и сомнений не

вызывает. Конечно, полученное производное – первое в своем роде и открывает путь к широкому разнообразию продуктов метатезиса на даунорубициновой платформе.

В шестой главе рассмотрены реакции присоединения основания даунорубицина к низкомолекулярным непредельным продуктам. Этот подход перспективен и прост в реализации, однако полученные продукты также показали невысокие значения противораковой активности. Вместе с тем, эти продукты перспективны в плане их дальнейшей модификации и их можно рассматривать как синтоны для получения более сложных производных даунорубицина.

В седьмой главе рассмотрены реакции восстановительного аминирования с участием даунорубицина и различных альдегидов. Изучены границы применимости данной реакции, особенности ее проведения, получены многочисленные аминные производные даунорубицина, протестирована их биологическая активность.

Все 62 полученные соединения были протестированы на цитотоксичность на выбранных 4 линиях раковых клеток. Оказалось, что из всего массива синтезированных производных даунорубицина выделяются 14 соединений с активностью, превышающей даунорубицин. Из них 4 соединения обладают особенно высокой активностью (их значения цитотоксичности превышают таковые у даунорубицина в разы и даже десятки раз!). Кроме высокой антипролиферативной активности, эти соединения выгодно отличает также их широкая применимость для опухолей различной этиологии, а также низкие (в сравнении с даунорубицином) значения острой токсичности. Эти 4 соединения-лидера были запатентованы.

Экспериментальная часть диссертации изложена на 59 страницах и содержит подробные методики синтетических экспериментов с детальным разбором спектральных характеристик полученных соединений.

Список литературы, состоящий из 215 наименований, оформлен по всем правилам, предъявляемым к квалификационным работам.

Высоко оценивая достижения синтетического плана, необходимо отметить и профессиональное использование диссертантом современных физико-химических методов исследования. Строение всех синтезированных продуктов доказано комплексом методов, включающих мультитядерную ЯМР спектроскопию, ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, что характеризует современный научный и экспериментальный уровень работы, обеспечивает достоверность полученных результатов и строгость представленных выводов. Сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, ее выводы и практическая значимость сомнений не вызывают. Автореферат и опубликованные работы в 5 научных журналах и 2 патентах РФ полностью передают основное содержание диссертации.

Замечания к диссертации.

По диссертационной работе А.А. Моисеевой можно сделать следующие замечания.

1. В тексте диссертации нет четких формулировок причины введения в структуру тех или иных группировок и функциональных групп. Более логичным представлялось предварительное компьютерное моделирование результатов такого введения, после чего и стоило переходить к синтезу соответствующих производных.

2. В работе совершенно не используется такой высокоэффективный метод контроля чистоты веществ, как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Конечно, используемые автором современные метода контроля чистоты полученных продуктов не вызывают сомнений в их строении и составе, но, поскольку речь идет о синтезе потенциальных лекарственных препаратов, использование ВЭЖХ в данной работе было бы вполне уместным и даже желательным.

3. В тексте работы довольно слабо отмечены трудности синтетического использования даунорубина, содержащего большое количество реакционных центров. Очевидно, что при проведении реакции алкилирования и ацилирования NH_2 -группы даунорубина не могли не затрагиваться,

например, его фенольные гидроксильные группы. Как автору удалось избежать (или минимизировать) такие побочные реакции – в большинстве случаев остается загадкой.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании А.А. Моисеевой, безусловно могут и должны быть использованы в научно-исследовательской работе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина и Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена (г. Москва), а также других центрах по борьбе с онкологическими заболеваниями. Полученные в диссертации данные по зависимости «структура-активность» могут быть использованы практически в любых научных институтах химического профиля (Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Казанский научный центр РАН, СПбГТИ (ТУ)), занимающихся синтезом физиологически активных веществ.

Заключение по диссертации.

Содержание диссертации 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».

По актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Моисеевой А.А. соответствует требованиям, 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, а ее 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».

Отзыв составил член-корр. РАН, профессор РАН, зав. лаб., д.х.н., зам. директора ИОХ РАН Терентьев А.О. Диссертация Моисеевой А.А. рассмотрена и заслушана на заседании лабораторного коллоквиума Лаборатории исследования гомолитических реакций (№13) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (протокол №5 от «30» сентября 2021 года).



Терентьев А.О.

Терентьев чл.-корр. РАН Терентьева А.О. заверяю

Генеральный секретарь ИОХ РАН

Глушч. (Корнеева И.К.)

