

**“УТВЕРЖДАЮ”**

Директор ИНЭОС РАН

Чл.-корр. РАН, д. х. н. А.А. Трифонов

«17» июня 2021 г.



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
«Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова»  
Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

**Диссертационная работа** «Разработка синтетических подходов к созданию гибридных молекул с цитостатическими свойствами» **выполнена** Моисеевой Александрой Андреевной в Лаборатории Фосфорорганических соединений №112 ИНЭОС РАН. В период подготовки и выполнения работы Моисеева А.А. обучалась в очной аспирантуре (2018 – 2021 гг.) ИНЭОС РАН.

Моисеева А.А. окончила в 2018 году Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология», получив квалификацию «магистр».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2021 г. федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова» Российской академии наук.

**Научные руководители:** кандидат химических наук Артюшин Олег Иванович, старший научный сотрудник Лаборатории Фосфорорганических соединений №112 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова» Российской академии наук (ИНЭОС РАН), доктор химических наук Брель Валерий Кузьмич, главный научный сотрудник Лаборатории

Фосфорорганических соединений №112 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова» Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Диссертационная работа была представлена на научном коллоквиуме Лаборатории Фосфорорганических соединений №112 с участием двух членов диссертационного совета ИНЭОС РАН.

В ходе обсуждения были заданы следующие вопросы:

– д. х. н., в. н. с. Козлов В.А.: «Как было доказано образование соответствующего *N*-гетероцикла в случае получения продукта метатезиса и 1,2,3-триазольных производных даунорубицина?»

– к. х. н., с. н. с. Матвеева А.Г.: «Применимы ли другие каталитические системы, кроме использования комплекса триэтилфосфита и иодида меди, для образования 1,2,3-триазольных производных с антрациклиновой структурой?»

– к. х. н., н. с. Быховская О.И.: «Какой биологической активностью обладают уже известные производные даунорубицина (карбаматы, амиды и амины) в сравнении с исходным антибиотиком?»

**По итогам заседания коллоквиума принято следующее заключение:** диссертационная работа Моисеевой Александры Андреевны выполнена по актуальной тематике и имеет важное фундаментальное и практическое значение.

В частности, автором разработаны методы химической модификации даунорубицина по даунозоаминной части молекулы как с изменением аминной функции, так и без таковой, с помощью которых получено 62 его новых производных. Алкилирование и восстановительное аминирование оказались самыми успешными методами *N*-функционализации даунорубицина, с помощью этих методов была получена серия из 14 аминных производных даунорубицина, которые проявляют высокий цитотоксический эффект. Среди данных соединений выявлены и

запатентованы 4 препарата-лидера, обладающие низкой острой токсичностью и широким спектром антипролиферативной активности.

**Личный вклад автора.** Постановка задач исследования, разработка подходов к их решению, непосредственное проведение экспериментов по синтезу исходных соединений и производных даунорубицина, а также анализ и обобщение полученных результатов и их оформление в виде научных публикаций и докладов проведены автором лично, либо при непосредственном участии автора.

**Научная новизна и практическая значимость.** N-Функционализация исходного антрациклина была проведена с помощью различных подходов, позволивших получить 62 новых производных даунорубицина, содержащих разнообразные фармакофорные группы, в том числе фтор- и фосфорзамещенные. Использовались как прямые методы модификации NH<sub>2</sub>-группы даунорубицина (амидирование кислотами, в том числе фосфорсодержащими, восстановительное аминирование, реакция аза-Михаэля и т. д.), так и «клик»-реакции функционализированных азидов и ацетиленов с соответствующими производными даунорубицина, а также и другие методы, например, реакция метатезиса, никогда ранее в химии антрациклинов не использовавшаяся. В результате скрининга полученных соединений на линиях раковых клеток карциномы легкого A549, рабдомиосаркомы RD, карциномы толстого кишечника HCT116 и аденокарциномы молочной железы MCF7 были выделены 4 соединения-лидера, существенно превосходящие исходный даунорубицин по антипролиферативному действию и обладающие низкими значениями острой токсичности. Эти соединения были запатентованы.

**Основное содержание работы** опубликовано в 5 статьях в отечественных и иностранных научных журналах, рекомендованных ВАК, 1 статье в научном журнале, входящем в список РИНЦ, 2 патентах РФ и в 10 тезисах в сборниках докладов конференций.

Диссертация «Разработка синтетических подходов к созданию гибридных молекул с цитостатическими свойствами» Моисеевой Александры Андреевны полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 и приказом Министерства науки и высшего образования РФ от 10 ноября 2017 года № 1093, предъявляемых к диссертационным работам на соискание **ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8 «Химия элементоорганических соединений и 1.4.3 «Органическая химия».**

Заключение принято на заседании научного коллоквиума Лаборатории Фосфорорганических соединений №112 с участием двух членов диссертационного совета ИНЭОС РАН «16» июня 2021 г.

**На заседании присутствовало 15 человек:** д.х.н., г.н.с., проф. Брель В.К. (член совета); к.х.н., с.н.с. Алексанян Д.В., к.х.н., с.н.с. Артюшин О.И., к.х.н., н.с. Быховская О.В., к.х.н., с.н.с. Баулина Т.В., к.х.н., с.н.с. Бодрин Г.В., с.н.с. Горюнов Е.И., н.с. Горюнова И.Б., н.с. Кудрявцев И.Ю., д.х.н., в.н.с. Козлов В.А. (член совета), к.х.н., с.н.с. Матвеева А.Г., н.с. Моргалюк В.П., н.с. Пасечник М.П., к.х.н., с.н.с. Чурусова С.Г., к.х.н., с.н.с. Шарова Е.В.

**Результаты голосования:** «за» – 15 человек, «против» – 0 человек, «воздержались» – 0 человек.

Председатель коллоквиума  к. х. н. Алексанян Д.В.

Секретарь коллоквиума  к. х. н. Шарова Е.В.

*Подписи к.х.н. Алексанян Д.В. и к.х.н. Шаровой Е.В. заверяю.*

*Ученый секретарь  
ИНЭОС РАН, к.х.н.*

* / Гулаков Е.Н. /*