

## Отзыв официального оппонента

**на диссертационную работу Кантемирова Алексея Владимировича  
«Разработка методов синтеза и изучение зависимости «структура-активность»  
производных алкалоида фаскаплизина по центральному циклу»,  
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3 – Органическая химия**

Природные соединения сыграли и продолжают играть важную роль в создании новых лекарственных препаратов и развитии фармацевтической промышленности во всем мире. Низкомолекулярные природные соединения в своем большинстве относятся к так называемым вторичным метаболитам. Потенциал природных метаболитов как основы для создания новых препаратов для лечения онкологических заболеваний далеко не исчерпан. Одним из возможных направлений решения данной проблемы является выделение, целенаправленный синтез и модификация природных соединений, в частности, алкалоидов, получаемых из морских беспозвоночных. В этом плане представляет интерес красный пигмент фаскаплизин, выделенный из губки *Fascaplysinopsis* sp. в 1988 году. Данный алкалоид проявляет широкий спектр биологической активности, однако достаточно токсичен, что в значительной степени осложняет возможности его использования.

Работа Алексея Владимировича Кантемирова «Разработка методов синтеза и изучение зависимости «структура-активность» производных алкалоида фаскаплизина по центральному циклу», посвящена разработке способов получения синтетических производных морского алкалоида фаскаплизина, содержащих заместители в центральном цикле, и определение перспективы их использования в качестве лидирующих соединений для создания новых противоопухолевых лекарственных препаратов.

Таким образом, можно утверждать, что диссертационное исследование А.В. Кантемирова выполнено *на актуальную тему*, отвечает паспорту заявленной специальности (1.4.3. Органическая химия), а положения, выносимые на защиту, соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам.

**Научная новизна** полученных диссертантом результатов очевидна. Разработан новый метод получения алкалоида фаскаплизина и осуществлен синтез его производных, содержащих заместители в центральном цикле базовой структуры. Впервые получено производное фаскаплизина, содержащее объемный непланарный заместитель. Осуществлен синтез и подтверждена структура 6-оксофаскаплизина – недавно выделенного представителя группы фаскаплизиновых алкалоидов. Получены данные о цитотоксичности синтезированных соединений в отношении культур клеток рака простаты PC-3, 22Rv1, DU145, LNCaP, VCaP, а также линий неопухолевых клеток MRC-9, PNT2, RWPE-1, HEK293.

**Практическая и теоретическая значимость** диссертационной работы заключается в том, что разработаны новые методы получения целевых соединений в минимальное количество синтетических стадий из доступных реагентов (индиго и изатин). Важно отметить, что синтезированные производные фаскаплизина по центральному циклу проявляют значительную цитотоксичность в отношении культур опухолевых клеток, обладающих резистентностью к современным противоопухолевым препаратам.

**Структура и содержание работы.** Диссертация Кантемирова Алексея Владимировича изложена на 126 стр. и состоит из введения, литературного обзора (45 стр.), главы обсуждения результатов исследования (39 стр.), экспериментальной части (24 стр.), выводов, списка публикаций автора и списка цитируемой литературы.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, формулирует цель и задачи исследования, подтверждает научную новизну и практическую значимость выполненной диссертационной работы и обозначает положения, выносимые на защиту.

Хорошим вступлением в тему исследований является литературный обзор, в котором диссертант анализирует разработанные за последние 30 лет методы синтеза фаскаплизина и его производных. Большое внимание уделено анализу данных об их цитотоксическом действии в отношении опухолевых клеток.

Обсуждение результатов. В ходе выполнения работы проведены исследования, направленные на получение производных фаскаплизина с заместителями в центральном цикле. Рассмотрены три синтетических подхода: а) получение 2,2'-бис-индолов из индола и его производных с последующей внутримолекулярной циклизацией в 12Н-пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндолы и их дальнейшей конверсии в соответствующие фаскаплизины; б) конденсация индиго с метиленактивными соединениями и восстановление промежуточных продуктов с последующей конверсией в соответствующие фаскаплизины; в) модификация известного способа синтеза фаскаплизина из триптамина и *o*-бромацетофенона с использованием различных замещенных триптаминов. Особый интерес представляет разработанная диссертантом двухстадийная схема с использованием индиго и замещенных малонового и ацетоуксусного эфиров, открывающая возможности синтеза фаскаплизина и его производных по положению 7. В работе впервые осуществлен синтез алкалоида 6-оксофаскаплизина и адаптирован известный метод синтеза фаскаплизина из триптамина и *o*-бромацетофенона для получения некоторых его производных по положению 6 исходя из изатина. В финальной части работы показано, что производные фаскаплизина по центральному циклу обладают сходной цитотоксичностью в отношении клеток рака простаты человека, в том числе резистентных к химиотерапевтическим средствам.

Достоверность результатов основана на использовании всего арсенала современных методов препаративной органической химии, современных спектральных и физико-химических методов – комплексного применения методик ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Достоверность биологических экспериментов основана на использовании стандартных методик и статистической обработке результатов.

В экспериментальной части описаны методики синтеза новых соединений и приведены их физико-химические характеристики.

Завершают работу выводы, полностью отражающие содержание работы и список цитируемой литературы из 85 источников.

Основные результаты Кантемирова А.В. опубликованы в 4 статьях. Материалы диссертации прошли апробацию на профильных российских и международных конференциях. В сборниках материалов этих конференций опубликованы 6 тезисов докладов.

#### **Вопросы и замечания.**

1. В разработанной диссертантом схеме синтеза замещенных по положению 7 производных фаскаплизина на основе индиго использовались только алкилпроизводных малонового эфира. Рассматривалось ли использование с целью расширения ряда аналогов

фаскаплизина других производных эфира малоновой кислоты или СН-активных производных эфира уксусной кислоты – этилцианацетата, нитроцианацетата и др.?

2. Одной из задач работы было изучение зависимости «структура-активность» фаскаплизина и его производных. Рассмотрена цитотоксичность 12 соединений на ряде линий опухолевых клеток. Какие выводы сделаны в плане дальнейших изменений структуры фаскаплизина для получения более активных соединений?

3. В целом диссертация написана хорошим языком и аккуратно оформлена. Однако все же встречаются отдельные неточности в формулах (например, на схеме 19 изображен эфир бензойной кислоты, а не фенилуксусной) и опечатки (например, стр. 47 – образующИеся, стр. 64 – характериСтических сигналов, стр. 69 – 3,10-диброМфаскаплизин, стр. 70 – присутСтвуют, уГлерода, стр. 87 – цитотоксическИе свойства). Таблице 7 на стр. 77 дано некорректное название. Вместо “Значения химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  полученного реакцией индиго с малоновым эфиром 151 соединения и соединения 103” следовало написать “Значения химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  соединения 151, полученного реакцией индиго с диэтиловым эфиром 2-трет-бутилмалоновой кислоты и соединения 103”. Разумеется, указанные замечания носят редакционный характер и не снижают научной значимости работы.

**Заключение.** Диссертация Кантемирова Алексея Владимировича является законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком уровне с использованием современных методов исследования. Основные результаты, полученные лично автором, либо при его непосредственном участии, являются новыми и представляют несомненный научный и практический интерес.

*Диссертационная работа отвечает критериям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 23 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства от 21.04.2016. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Кантемиров Алексей Владимирович, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.*

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, доктор химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, профессор, член-корреспондент РАН.

E-mail: [v.l.rusinov@urfu.ru](mailto:v.l.rusinov@urfu.ru), Тел. +7 982-625-4595

31 апреля 2023 г.

Русинов Владимир Леонидович

Подпись. В.Л. Русинова заверяю

Ученый секретарь Ученого совета УрФУ, к.т.н.

Морозова В.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Адрес: Российская Федерация. 620002. г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19