

## 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 ученой степени кандидата химических наук по  
научной специальности  
1.4.3 – Органическая химия (химические науки)

**Актуальность выбранной темы.** Известно, что в настоящее время онкологические заболевания занимают одну из лидирующих позиций по причинам смертности в мире. Таким образом, поиск и синтез новых противоопухолевых агентов сохраняет свою актуальность и по сей день. Модификация известных биологически активных соединений позволяет быстро получить новые производные и оценить перспективы дальнейших преобразований молекулы-лидера с целью улучшения ее свойств. Настоящая работа посвящена разработке методов синтеза и изучению новых производных известного цитотоксичного алкалоида морского происхождения – фаскаплизина. Известно, что продвижению самого фаскаплизина в качестве лекарственного средства препятствует его высокая токсичность, поэтому модификация исходной молекулы путем введения разнообразных заместителей по центральному циклу может снизить токсичность при сохранении высокой цитотоксической активности. Последние исследования алкалоидов группы фаскаплизина выявили у них новые типы активности и показали перспективы изучения анальгезирующих свойств производных этой группы. Всё это, безусловно, придает данной работе высокую перспективность и актуальность.

**Общая характеристика работы.** Диссертационная работа Кантемирова Алексея Владимировича оформлена в классическом стиле и состоит из Введения, Обзора литературы, посвященного биологической активности фаскаплизиновых алкалоидов и родственных соединений, а также существующим подходам к их синтезу, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Выводов, Списка собственных публикаций и Списка литературы, включающего 85 источников. Работа изложена на 126 страницах, содержит 11 таблиц и 71 рисунок.

**Во введении** отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цели и задачи, подчеркнуты научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту.

**В Литературном обзоре** подробно рассмотрены пиридоиндольные алкалоиды природного происхождения и родственные соединения, дана систематизация



представителей этой группы алкалоидов и источники из которых они были выделены. Большое внимание уделено биологической активности фаскаплизиновых алкалоидов с упором на цитотоксическую активность. Рассмотрены иные виды активности таких соединений и перспективы модификации фаскаплизина для поиска среди них веществ с улучшенными свойствами. Большое внимание автором было уделено существующим разнообразным подходам к синтезу фаскаплизина и его производных.

При *обсуждении результатов*, полученных в ходе работы, автор подробно изложил материал собственных исследований. Автором было исследовано три разных подхода для получения новых производных фаскаплизина с заместителями по центральному циклу С. Первый подход, в котором предполагалось сформировать 2,2'-бисиндольную систему, приводил в основном к образованию продукта 2,3'-кросс-сочетания. Из-за сложности выделения промежуточных продуктов и низких выходов ключевых соединений данный подход был признан малоперспективным для дальнейшего формирования цикла С у новых производных фаскаплизина. Применяв второй подход, включающий использование индиго и различные метиленактивные соединения (производные малонового эфира и этилового эфира фенилуксусной кислоты), автору удалось разработать методику получения производных фаскаплизина, несущих метильный, этильный и фенильный фрагмент в положении 7, а так же впервые синтезировать природный 6-оксофаскаплизин.

В ходе применения третьего подхода, основанного на реакции замещенных триптаминов и *орто*-галогензамещенных ацетофенонов, автором впервые были получены 6-метил, 6-фенил, 6- и 7-*трет*-бутилпроизводные фаскаплизина. Таким образом, соискателем было разработано два эффективных подхода к синтезу производных фаскаплизина, замещенных по центральному циклу.

*Экспериментальная часть* содержит описание процедур синтеза новых соединений и спектральные характеристики вновь синтезированных веществ, что не оставляет сомнения в достоверности полученных данных, представленных в главе *Обсуждение результатов*.

Завершают работу *Выводы*, полностью отражающие результаты работы и список цитируемой литературы.

Считаю, что в ходе выполнения исследования соискатель получил экспериментальный материал, который *по своей новизне, объёму и качеству является достаточным для кандидатской диссертационной работы*. Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 4 статьях в рекомендованных ВАК журналах и оформлены в виде 6 тезисов докладов отечественных и международных конференций.

**Практическая значимость** выполненной работы заключается в разработке удобных и эффективных методов синтеза производных фаскаплизина по центральному циклу исходя из таких доступных реагентов, как индиго и изатин. В ходе проведенных биологических испытаний показана значительная цитотоксичность полученных соединений в отношении культур опухолевых клеток, резистентных к современным противоопухолевым препаратам. Найдено, что введение объемных заместителей по центральному циклу С не приводит к уменьшению цитотоксичности, но заметно снижает способность интеркаляции производных фаскаплизина в ДНК.

**Достоверность** полученных результатов доказывается данными метода ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Научные положения работы обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых журналах и при их представлении в докладах на международных и национальных конференциях.

Представленная диссертационная работа характеризуется большим объемом экспериментальной работы, системным подходом в проведении исследования, логичностью изложения, квалифицированной трактовкой полученных результатов, что свидетельствует о высоком профессионализме Кантемирова Алексея Владимировича.

После ознакомления с настоящей работой, по некоторым моментам возникли вопросы и замечания:

1. На стр. 19 при обсуждении цитотоксической активности фаскаплизина и его производных автор указывает, что биоиспытания проводились на семи различных линиях клеток и дает отсылку на таблицу номер 2. Вероятно, автор имел в виду именно типы клеток (по источнику происхождения), которых в таблице указано 8 видов, различных же линий опухолевых клеток указано 29.
2. На стр. 38 при описании синтеза фаскаплизина с применением реакции Минисци циклический ацеталь **96** в тексте описан как глиоксаль **96**.
3. На стр. 46 обсуждается ЯМР-спектр полученного автором 2,3'-бис-индола **124** с отсылкой на рисунок 26, однако в описании к рисунку 26 ошибочно указано изомерное соединение **120**.
4. Местами в схемах не указаны выходы продуктов реакций (стр. 49, 50, 51).
5. При указании условий реакции в схемах реакций автор использует и английскую терминологию «reflux» и русский эквивалент «кипячение», следовало бы выбрать что-то одно.



6. Некоторые соединения в рисунках остались непоняты (стр. 51, 58, 61, 75, 79).
7. На стр. 55 в подписи к рисунку 37 стоило указать номер конкретного соединения, для которого представлен ЯМР-спектр. Имеющаяся подпись «ЯМР  $^1\text{H}$  -спектр оранжевого соединения» не несет однозначной смысловой нагрузки.
8. На стр. 65 в таблице 4 отображены условия восстановления соединения **140**, кое-где в графе «наличие растворителя» стоит прочерк. Однако, в тексте совсем не обсуждаются условия и результаты такого восстановления в отсутствие какого-либо растворителя. Не лишним здесь было бы указать также результаты с выходом продукта реакции.
9. В таблице 5 на стр. 69 при сравнении химсдвигов сигналов атомов углерода природного и синтетического фаскаплизина присутствуют данные для атома 1а, хотя в молекуле алкалоида такое положение отсутствует. Вероятно, имеется ввиду атом в положении 13а.
10. Некоторые замечания по оформлению экспериментальной части: химические формулы используемых дейтерорастворителей необходимо записывать в единообразной общепринятой манере -  $\text{CDCl}_3$  (вместо  $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ ),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (вместо  $\text{MeOH-d}_4$ ). При описании масс-спектров полученных соединений также нет единообразия, часто обозначение молекулярного иона  $\text{M}^+$  не взято в квадратные скобки, а в описании масс-спектра высокого разрешения соединения **146** присутствует слишком большое допустимое расхождение между расчетной и найденной массой молекулярного иона. При описании углеродных спектров ядерного магнитного резонанса полученных веществ стоило указывать имеющиеся удвоенные сигналы атомов. Также хотелось бы отметить отсутствие данных ИК-спектров для некоторых новых соединений.
11. В тексте диссертации автором не отмечено где и кем были проведены исследования биологической активности полученных соединений. В автореферате и диссертации отсутствует часть с выражением благодарностей, где обычно указывается информация о помощи в получении каких-либо данных по работе.

**Заключение.** Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Кантемирова А.В. Рассмотренная работа представляет самостоятельное исследование и имеет логически завершенный вид, весь материал тематически однороден. Исследование выполнено на современном экспериментальном и теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не

вызывают сомнений, работа хорошо иллюстрирована и изложена.

Считаю, что диссертационная работа Кантемирова А.В. является наукоемким и полноценным научным исследованием, результаты которого обладают научной новизной и представляют существенный интерес для специалистов в области органической химии, полностью удовлетворяет требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции от 01.10.2018 г. с изменениями от 26.05.2020), предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор – Кантемиров Алексей Владимирович – достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН)  
раб. тел.: (423) 231-14-30  
e-mail: alixar2006@yandex.ru

03.04.2023

Сабуцкий Юрий Евгеньевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН)  
690022, г. Владивосток, Проспект 100-лет Владивостоку, д. 159/2  
Телефон: (423) 231-14-30. Факс: (423) 231-40-50  
e-mail: office@piboc.dvo.ru

Подпись с.н.с., к.х.н. Сабуцкого Юрия Евгеньевича удостоверяю:

И.о. ученого секретаря

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН

к.б.н.



Куриленко Валерия Валерьевна