

Отзыв на автореферат диссертации
на соискание звания кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Кантемирова Алексея Владимировича

«Разработка методов синтеза и изучение зависимости «структура-активность» производных алкалоида фаскаплизина по центральному циклу»

Диссертационное исследование посвящено получению фаскаплизина и его производных и изучению зависимости «структура-свойство». Морской алкалоид фаскаплизин, производное индола, имеющее поликонденсированную структуру, обладает значительной биологической активностью, включая ингибирование CDK-4, интеркалирование в ДНК, а также анальгетическую активность за счет агонизма с μ -опиодными рецепторами. Тем не менее, отсутствие селективности по отношению к раковым клеткам не позволяет рассматривать его в качестве перспективного противоопухолевого препарата. В этой связи, относительно перспективным направлением является получение замещенных производных, обладающих улучшенными свойствами. Учитывая несложную химическую структуру, а также наличие большого количества известных в литературе подходов к синтезу фаскаплизина, логичным представляется осуществление полного синтеза таких производных, а не химическую модификацию природного соединения – это позволяет получить широкую панель соединений с разнообразной структурой практически без ограничений.

Несмотря на общую разработанность подходов к синтезу фаскаплизина, получение производных, в особенности замещенных по центральному кольцу, остается проблемной задачей.

Автором были исследованы несколько подходов к синтезу фаскаплизина, оксофаскаплизина и его производных. Наиболее короткий подход заключается в реакции производных индиго с малоновым эфиром и другими соединениями с активированной метиленовой группой. Второй метод заключался в циклизации замещенных триптаминов в условиях окислительного Пикте-Шпенглера с последующей фотохимической или термической циклизацией в производные фаскаплизина.

Разработанные методы позволили получить библиотеку соединений и изучить их профиль активности и селективности. Было показано, что замещенные по центральному кольцу производные не отличаются улучшенным профилем селективности, однако для *трет*-бутильного производного была обнаружена более высокая активность, нежели для родоначального фаскаплизина.

Таким образом, в диссертационном исследовании были решены все поставленные задачи. Для решения некоторых синтетических задач автор провел более детальное исследование из-за возникающих по ходу дела проблем, таких как нежелательное расщепление индиго в щелочных условиях. Диссертант провел грамотный анализ и успешно решил данную задачу.

Конечно, работа не лишена и ряда недостатков. Сильно бросается в глаза неудачное название, в котором пропущена логическая связка. Правильнее стоило бы назвать работу: «Разработка методов синтеза и изучение зависимости «структура-активность» производных алкалоида фаскаплизина, замещенных по центральному циклу». Первая большая часть подходов базируется

на последовательности восстановления кетоамида дибораном – окисление продукта на воздухе, которая приводит к целевым продуктам с относительно низким выходам. Также в работе мало внимания уделено функциональным производным – в основном получены алкил и арилзамещенные производные, чьи свойства мало отличаются от исходного фаскаплизина, а синтез является в ряде случаев гораздо более трудоемким.

По результатам работы опубликовано 4 статьи в рекомендованных ВАК научных журналах, а также проведена апробация результатов на научно-практических конференциях. Объем и уровень выполненных исследований позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Кантемирова Алексея Владимировича «Разработка методов синтеза и изучение зависимости «структура-активность» производных алкалоида фаскаплизина по центральному циклу» отвечает всем требованиям, отраженным в пунктах 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (Ред. От 26.09.2022, а ее автор, Кантемиров Алексей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Михайлов Андрей Андреевич



28.03.2023

Кандидат химических наук, руководитель группы химии природных соединений, старший научный сотрудник Государственного Научного Центра Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук

Контактные данные:

e-mail: mikhaylov_andrey@yahoo.com

Адрес работы:

117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

Телефон канцелярии: +7 (495) 335-01-00

Подпись Михайлова А.А. заверяю

Ученый секретарь ИБХ РАН, д. ф.-м. н.



Олейников В.А.