

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.213.01 НА БАЗЕ
ТИХООКЕАНСКОГО ИНСТИТУТА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Г.Б. ЕЛЯКОВА ДВО РАН ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 19 апреля 2023 г. № 5

О присуждении **Кантемирову Алексею Владимировичу**, гражданину РФ,
ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Разработка методов синтеза и изучение зависимости «структура-активность» производных алкалоида фаскаплизина по центральному циклу» по специальности 1.4.3 – «Органическая химия» принята к защите «20» января 2023, протокол № 1 диссертационным советом 24.1.213.01 на базе Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (далее ТИБОХ ДВО РАН 690022, г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159; приказ № 105/нк от 12.04.2012 г.).

Соискатель Кантемиров Алексей Владимирович, 1992 года рождения, работает старшим преподавателем в ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (далее ДВФУ).

В 2015 году соискатель окончил магистратуру в ДВФУ.

В 2020 году соискатель окончил аспирантуру при ДВФУ.

Научный руководитель – кандидат химических наук Жидков Максим Евгеньевич, доцент Департамента химии и материалов, Института наукоемких технологий и передовых материалов ДВФУ.

Официальные оппоненты:

Русинов Владимир Леонидович, доктор химических наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии химико-технологического института Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина и

Сабуцкий Юрий Евгеньевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза природных соединений ТИБОХ ДВО РАН, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, в своем положительном заключении,

подписанном Тихомировым Александром Сергеевичем, кандидатом химических наук, заведующим лабораторией химической трансформации антибиотиков указала, что по теоретическому уровню, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям ВАК, в том числе, разделу II Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 в редакции от 11.09.2021 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «органическая химия».

Соискатель имеет 10 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 10 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях 4, в которых вклад автора является определяющим, среди них наиболее значимые работы:

1. M. E. Zhidkov, A. V. Kantemirov, A. V. Koisevnikov, A. N. Andin, A. S. Kuzmich. Syntheses of the marine alkaloids 6-oxofascaplysin, fascaplysin and their derivatives // *Tetrahedron Letters*.- 2018.- Vol. 59.- No 8.- P. 708-711.
2. M. E. Zhidkov, P. A. Smirnova, O. A. Tryapkin, A. V. Kantemirov, Y. V. Khudyakova, O. S. Malyarenko, S. P. Ermakova, V. P. Grigorchuk, M. Kaune, G. von Amsberg, S. A. Dyshlovoy. Total syntheses and preliminary biological evaluation of brominated fascaplysin and reticulatine alkaloids and their analogues // *Mar. Drugs*.- 2019.- Vol. 17.- No 9.- P.496-508.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Старший научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ РАН, г. Новосибирск) к.х.н. Рогачев А. Д. в своем положительном отзыве отметил, что задача № 4 посвящена изучению биологической активности полученных соединений в отношении опухолевых и неопухолевых клеток. В то же время, изучение влияния структуры полученных веществ на их активность нигде не отражено, несмотря на то, что это направление сформулировано в названии работы. В тексте автореферата при обсуждении механизма реакции ацетофенона и индиго говорится о взаимодействии ацетофенона с анионом индиго. В то же время, на рисунке 7 со

схемой, иллюстрирующей этот механизм, показано взаимодействие нейтральной молекулы индиго и аниона, образовавшегося из ацетофенона. На рисунках 8 и 12 представлены механизмы реакций, в ходе которых автор предполагает образование двухзарядных анионов ($i1$ на рис. 8 и $i3, i4, i5$ на рис. 12). Есть ли примеры образования подобных интермедиатов в литературе? Для соединений, представленных в Таблице 1, непонятен способ расчета индекса селективности. Также очень тяжело сопоставлять активность веществ с их структурой, когда приведены только названия веществ.

2. Ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института «Техномаш» (АО ЦНИТИ «Техномаш»), к.х.н. Демин Д. Ю. в своем положительном отзыве отметил, что, несмотря на небольшие недочеты в оформлении, работа изложена очень грамотно и последовательно.

3. Научный сотрудник группы науки и технологии, металлоорганической химии и катализа Окинавского института науки и технологии (Окинава, Япония), к.х.н., Хаскин Е. в своем положительном отзыве сообщает, что, по его мнению, механизмы реакций иногда были слабым местом соискателя, и весьма умозрительными. Например, при описании синтеза аналогов фаскаплизина из индиго и изучении влияния влаги на конденсацию индиго (Рисунок 11) Хаскин рекомендует избегать двойных отрицательно заряженных структур в представленных механизмах; вполне вероятно, что сильноосновный амин протонируется в присутствии влаги. На Рисунке 16 также предполагается депротонирование группы $-CH_3$ в *m*-бутильном радикале. Это не то, что легко могло бы произойти в связи большим термодинамическим барьером в условиях реакции, как для электрофильного, так и для радикального процесса. Если автор не сможет предложить вероятную альтернативу, возможно, механизм синтеза соединения 20 следует оставить неустановленным.

4. Старший научный сотрудник, руководитель группы химии природных соединений, Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН, Москва), к.х.н. Михайлов А. А. в своем положительном отзыве отметил, неудачное название работы, в котором пропущена логическая связка. По его мнению, правильнее стоило бы назвать работу: «Разработка методов синтеза и изучение зависимости

«структура-активность» производных алкалоида фаскаплизина, замещенных по центральному циклу». Также он отметил, что первая большая часть подходов базируется на последовательности восстановления кетоамида дибораном – окисление продукта на воздухе, которая приводит к целевым продуктам с относительно низким выходом. Кроме того 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.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются компетентными специалистами в данной области исследований, что подтверждается их публикациями. Выбор ведущей организации основан на том, что в ней проводятся работы по синтезу биологически активных гетероциклических соединений; исследование связи структура-активность; разработка и доклинические исследования химиотерапевтических препаратов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработан новый эффективный 2-х-стадийный метод синтеза алкалоида фаскаплизина, метаболита морской губки *Fascaplysinopsis sp.* обладающего высокой антимикробной и цитотоксической активностью, впервые осуществлена функционализация кольца С фаскаплизина и впервые синтезирован морской алкалоид 6-оксофаскаплизин. Из индиго и метиленактивных сложных эфиров впервые осуществлены синтезы 7-замещенных фаскаплизинов. Для получения производных этого алкалоида по центральному циклу С известный синтез фаскаплизина из триптамина и *o*-бромацетофенона был модифицирован через использование в качестве стартового соединения изатина. Установлено, что фаскаплизины с заместителями в цикле С близки по своей цитотоксичности в отношении нескольких линий опухолевых клеток простаты человека, но 7-замещенные в целом более активны, чем 6-замещенные фаскаплизины. Неплоские фаскаплизины с трет-бутильным радикалом в цикле С по уровню цитотоксического действия сопоставимы с плоским фаскаплизином и не проявляют повышенной селективности этого действия.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что было получено значительное число данных о зависимости «структура-активность» в ряду производных фаскаплизина по центральному циклу С. Анализ этих данных позволил заключить, что интеркаляция фаскаплизина и его производных в цепи ДНК не играет главной роли в механизме их цитотоксического действия. Из этого следует необходимость поиска молекулярных мишеней злокачественных клеток, на которые действует фаскаплизин и его производные.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что решена проблема функционализации фаскаплизина по центральному циклу С с помощью разработанных оригинальных схем синтеза 6- и 7-замещенных фаскаплизинов исходя из доступных, дешевых соединений – индиго и изатина. Эти подходы открывают большие возможности для целенаправленной модификации базовой структуры родоначального фаскаплизина не только по циклу С, но и по циклам А и Е, и могут быть использованы в синтезах других природных соединений различных классов. Определенную ценность представляет обнаружение у 6- и 7-замещенных фаскаплизинов значительной цитотоксичности в отношении культур опухолевых клеток, устойчивых к действию современных противоопухолевых препаратов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила использование широкого набора методов тонкого органического синтеза, включающего последние методологические разработки; использование современных методов анализа смесей соединений и выделения из них индивидуальных соединений (газовой хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии и препаративной жидкостной хроматографии среднего давления); использование современных методов установления строения полученных соединений (ИК- и ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии, масс-спектрометрии). Биологические исследования проведены с использованием стандартизированных методик. Представленные в работе данные известных соединений сопоставимы с ранее опубликованными данными.

Личный вклад соискателя состоит в поиске и анализе литературных данных по теме исследования; осуществлении синтезов целевых соединений и выделении индивидуальных продуктов реакций; установлении строения полученных соединений по данным спектральных методов анализа; участии в обсуждении результатов исследования, формировании выводов и подготовке публикаций по теме диссертации.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертационная работа Кантемирова А.В. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, результаты которой имеют теоретическую и практическую значимость для таких областей исследования как органический синтез природных соединений и их производных и медицины. Работа написана автором самостоятельно и содержит новые и актуальные научные результаты. Таким образом, диссертационная работа Кантемирова Алексея Владимировича соответствует всем требованиям ВАК п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к работам на соискание степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 –органическая химия.

На заседании 19 апреля 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Кантемирову А.В. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **18** человек, из них **5** докторов наук, участвовавших в заседании, из **23** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за **18**, против **нет**, недействительных бюллетеней **нет**.

Председатель диссертационного совета

Стоник Валентин Аронович

Ученый секретарь диссертационного совета

Чингизова Екатерина Александровна



Stonik V.A.

Chingizova E.A.

19 апреля 2023 г.