

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Сидоровой Марии Александровны
«Использование химических превращений алкалоида фаскаплизина для получения некоторых его производных, а также оценка их биологической активности»,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности в России и в мире. Данные Global Cancer Observatory (2024) свидетельствуют о 20+ млн новых случаев рака ежегодно, причем 30% пациентов моложе 50 лет. Особую озабоченность вызывает увеличение агрессивных форм опухолей среди молодого населения, что связывают с экологическими факторами, образом жизни и генетической предрасположенностью. Ещё одной важнейшей задачей современной медицины является борьба с антимикробной резистентностью. Согласно последнему отчёту ВОЗ (2023), эта проблема продолжает нарастать: 35–90% штаммов *E. coli* демонстрируют устойчивость к фторхинолонам в зависимости от региона, *Klebsiella pneumoniae* проявляет резистентность к карбапенемам в 10–65% случаев, а распространённость MRSA достигает 50% в странах Азии. Пандемия COVID-19 усугубила эту проблему из-за бесконтрольного применения антибиотиков, одновременно отвлекая ресурсы от разработки новых противомикробных препаратов. Неудивительно, что поиску новых типов противоопухолевых агентов и антибиотиков посвящено огромное количество усилий химиков-синтетиков всего мира.

Одним из перспективных подходов к созданию новых лекарственных препаратов является модификация природных соединений и получение их синтетических аналогов. Морские метаболиты представляют собой перспективный источник биологически активных соединений благодаря уникальному химическому разнообразию и широкому спектру биологического действия. Особое место среди них занимают алкалоиды ряда фаскаплизина – производные пиридо[1,2-а:3,4-б']дииндола. Сам фаскаплизин известен уже более 35 лет, и его свойства изучены достаточно хорошо. Тем не менее, высокая токсичность этого соединения ограничивает его применение в качестве потенциального лекарственного средства. В то же время, другие представители алкалоидов, родственных фаскаплизину, ввиду их меньшей доступности до сих пор остаются практически неизученными.

Таким образом, диссертационная работа Сидоровой Марии Александровны, **целью** которой является синтез новых производных алкалоида фаскаплизина и родственных ему соединений, а также изучение их биологической активности, безусловно, **актуальна и практически значима**.

Общая структура и апробация работы. Представленная диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста и содержит 82 рисунка и 11 таблиц. Работа построена традиционно и состоит из, введения, обзора литературных данных (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов, списка цитируемой литературы (95 литературных источников), а также приложений А-Г. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 3 статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых международными биб-

лиографическими базами данных (Scopus, Web of Science). Полученные результаты были доложены на 4 конференциях различного уровня.

Во введении автором обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, охарактеризована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Литературный обзор. В первой главе обобщены основные сведения о фаскаплизине и его производных: рассмотрены известные на текущий момент фаскаплизиновые алкалоиды; приведены сведения о биологической активности самого фаскаплизина, а также его производных; систематизированы подходы к получению этих соединений; описаны химические свойства фаскаплизина. В целом, данная глава достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области и позволяет сделать обоснованное заключение о новизне и актуальности выбранного автором направления исследований.

Содержание работы и её научная новизна. Во второй главе автором приведены основные результаты проведённого исследования. Первоначально автором была обнаружена весьма интересная реакция восстановительного ацилирования фаскаплизина бензоилхлоридом. Эта находка впоследствии позволила разработать подход к получению гомофаскаплизинов В и В-1 на основе реакции фаскаплизина с эфирами щавелевой кислоты. Автором была проведена оптимизация условий реакции, протестированы различные восстановители, и показано, что наиболее оптимальным является использование в качестве восстановителя гидрохинона при проведении реакции в условиях микроволнового облучения. Интересно, что использование дитионита в качестве восстановителя позволило также выделить продукт формального декарбонилирования гомофаскаплизина В – метиловый эфир 12*H*-пиридо[1,2-*a*:3,4-*b*]диндол-13-карбоновой кислоты. В последующем разработанный подход был применен автором для синтеза 3-бромгомофаскаплизинов В и В-1. Отдельно была продемонстрирована возможность одностадийной конверсии гомофаскаплизина В в алкалоид гомофаскаплизин С путем гидролиза в присутствии основания с последующим декарбоксилированием сложноэфирной группы. На следующем этапе исследований автором была получена серия замещенных производных фаскаплизина, в частности, 6-метил-, 6-фенил-, 9-бром-, 9-йод- и 2-бромфаскаплизины с целью протестировать возможность их использования в обнаруженной реакции восстановительного ацилирования.

С учетом того, что производные фаскаплизина, замещенные по положению 9 полициклического ядра, представляют наибольший интерес с точки зрения их биологической активности, автором была проведена серия экспериментов, направленная на синтез 9-йодфаскаплизина как стартового соединения для дальнейшей модификации. В результате проведенных исследований автору удалось разработать подход к получению 9-арилзамещенных производных фаскаплизина, основанный на последовательном йодировании 1-(2-хлорбензоил)-β-карболина в положение 6, введении полученного продукта в реакцию Сузуки с арилборными кислотами и кватернизации арилированных полупродуктов.

Кроме собственно синтеза производных фаскоплизина автором было проведено изучение их биологической активности. Была изучена цитотоксическая активность и селективность действия полученных соединений в отношении ряда нормальных и опухолевых клеточных линий *in vitro*, а также изучена их противомикробная активность. Показано, что введение фенольного заместителя в положение 9 фаскаплизина приводит к многократному росту его

противомикробной активности *in vitro* в отношении широкого ряда грамположительных бактерий, в том числе антибиотикорезистентных.

На основании полученных данных был сделан выбор 9-фенилфаскаплизина как наиболее активного и перспективного соединения, противоопухолевая и антимикробная активность которого была изучена *in vivo*. Надо отметить, что на этой стадии автором дополнительно были получены 8- и 10-замещенные фенилфаскаплизины с целью выявления положения заместителя на активность производных фаскаплизина. В результате проведенных исследований *in vivo* автором было установлено, что 9-фенилфаскаплизин оказывает противоопухолевый эффект, сопоставимый с доксорубицином: способствует снижению скорости роста и массы опухоли примерно в 1.5 раза и тормозит рост опухоли на 30%. Совокупность этих исследований и впервые проведенных превращений обеспечивает **научную новизну** работы.

Достоверность результатов и выводов **не вызывает сомнения**, так как они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченном широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в органической химии (ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения).

Практическая значимость работы заключается в разработке удобных подходов к синтезу двух групп фаскаплизиновых алкалоидов – гомофаскаплизинов В и С, а также создании подхода к синтезу 9-арилзамещенных производных фаскаплизина. Отдельно надо отметить обнаруженную в ходе исследований исключительно высокую противомикробную активность 9-фенилфаскаплизина *in vitro* в отношении грамположительных бактерий, в том числе резистентных к клинически применяемым антибиотикам. Это, безусловно, представляет значительный интерес и открывает перспективы создания на его основе новых антибактериальных лекарственных препаратов.

По представленной работе имеются **следующие замечания**:

1. На стр. 42, при обсуждении бензоилирования фаскаплизина бензоилхлоридом в присутствии хлорида алюминия автор отмечает, что это «не позволило получить новые соединения». Не совсем понятно, что при этом имеется в виду – отсутствие какой бы то ни было реакции, образование каких-то сложных смесей либо уже известных продуктов?
2. На той же странице сообщается, что исходный фаскаплизин был получен по известной методике (приводится соответствующая ссылка) «с небольшими изменениями и дополнениями», однако суть этих изменений не раскрывается ни в самом тексте, ни в экспериментальной части работы. Учитывая, что диссертационная работа посвящена именно синтезу, было бы весьма уместным описать, как была модифицирована методика и чем была вызвана необходимость модификации.
3. На рисунке 30 (стр. 46) автором приводится предполагаемый механизм обнаруженного восстановительного ацилирования фаскаплизина. Надо отметить, что приведенный механизм является довольно лаконичным (вернее было бы назвать его схемой реакции), и не позволяет понять, каким образом протекает, собственно, сам процесс восстановления. Имеются ли какие-либо экспериментальные свидетельства в пользу этого механизма? Дополнительно отмечу, что более детальное изучение предполагаемого механизма, возможно, позволило бы

автору выявить причину низкой реакционной способности соединений **84**, **99**, **100**, **103** и **106** (стр. 71), и, таким образом, расширить область применения этой, безусловно, весьма интересной реакции.

4. В разделе 2.2.3 диссертации (стр. 80 и далее) автор описывает получение 9-фенилфаскаплизина путем арилирования промежуточного β -карболина **110**, при этом отмечается, что наличие в соединении **110** атома брома приводит к образованию продуктов моно- и диарилрования. Возникает вопрос – почему автором не была предпринята попытка арилирования не β -карболина **110**, а 9-йодфаскаплизина, тем более что метод синтеза этого соединения автором был разработан (стр. 75, раздел 2.2.2)?

5. При обсуждении биологической активности синтезированных соединений (напр. стр. 59, табл. 2; стр. 88, табл. 6; стр. 93 табл. 8) хотелось бы видеть данные об использованных препаратах сравнения, что позволило бы сравнить активность полученных соединений с активностью известных препаратов и лучше оценить перспективы их возможного использования. Отмечу, что при обсуждении данных, приведенных в таблице 7, автор эти сведения приводит.

5. В работе также имеется ряд оформительских недочётов. В частности, было бы правильнее называть приведенные в работе схемы именно схемами, а не рисунками, поскольку название «рисунок» принято использовать для изображений, не содержащих схемы реакций; при приведении в работе рисунка с ЯМР-спектром того или иного соединения стоило бы указать частоту прибора, на котором спектр был получен, и использованный дейтерированный растворитель; подраздел 2.1.4.4 диссертации (стр. 71) удивительно лаконичен и состоит из единственного предложения – возможно, не стоило выделять его из предшествующего текста. Описанные в разделах 3.3 и 3.4 многочисленные эксперименты, направленные на оптимизацию условий реакции, было бы удобнее суммировать в виде таблицы, что облегчило бы восприятие полученных результатов.

Подчеркну, что имеющиеся замечания не являются принципиальными, не затрагивают суть работы и не портят общего положительного впечатления, а также не ставят под сомнение цель работы и положения, выносимые на защиту автором. Поставленная цель – получение биологически активных производных алкалоида фаскаплизина и родственных ему соединений – автором полностью достигнута. Совокупность полученных автором результатов можно квалифицировать как решение актуальной фундаментальной задачи, имеющей существенное значение для органической химии.

Заключение. Диссертационная работа Сидоровой Марии Александровны «Использование химических превращений алкалоида фаскаплизина для получения некоторых его производных, а также оценка их биологической активности» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической химии, а именно – разработка подходов к синтезу гомофаскаплизинов В и С, 9-арилфаскаплизинов, а также выявление соединения-лидера, обладающего высокой противомикробной активностью в отношении бактерий, устойчивых к современным антибактериальным препаратам. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Полученные автором результа-

ты и сделанные на их основе выводы достоверны и не вызывают сомнений. Автором корректно цитируются как литературные данные, так и собственные публикации, вероятность плагиата полностью исключена. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования.» и п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

Учитывая актуальность, научную и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, считаю, что диссертационная работа «Использование химических превращений алкалоида фаскаплизина для получения некоторых его производных, а также оценка их биологической активности» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Сидорова Мария Александровна – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник лаб.
Элементоорганического синтеза им А.Н.
Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного подразделения
ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук по специальности 1.4.3.
(02.00.03) Органическая химия

Газизов Альмир Сабинович
2 июня 2025 г.

Я, Газизов Альмир Сабинович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.213.01, и их дальнейшую обработку



Газизов Альмир Сабинович, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8. Телефон: +7 (843)272-73-24; e-mail: agazizov@ioprc.ru