

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Институт
металлоорганической химии им.
Г.А. Разуваява Российской академии наук»,
д.х.н., академик РАН



И.Л. Федюшкин

«02» июня 2025 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации на диссертационную работу Сидоровой Марии Александровны на тему «Использование химических превращений алкалоида фаскаплизина для получения некоторых его производных, а также оценка их биологической активности», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

Создание препаратов для борьбы со злокачественными новообразованиями и инфекционными заболеваниями является важной задачей современной органической химии. Для этой цели исследователи модифицируют органические структурные блоки, уже проявившие биологическую активность. Традиционно отправными точками являются природные соединения, в частности алкалоиды, выделенные из организмов, обитающих в Мировом океане. Такие природные соединения часто демонстрируют широкий спектр биологической активности, однако обладают достаточно высокой токсичностью. Поэтому поиск новых соединений, обладающих комплексной активностью и сниженной токсичностью, является важной задачей.

Диссертационное исследование Сидоровой М.А. посвящено химической модификации фаскаплизина, алкалоида, содержащего в своей структуре пентациклическую систему пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндола, а также изучению биологической активности новых соединений. Таким образом, диссертационная работа Сидоровой Марии Александровны является актуальной

для органической химии и имеет практическую значимость в области создания органических субстратов, обладающих комплексной биологической активностью (противоопухолевой и противомикробной активностью).

Диссертационная работа представляет собой законченное экспериментальное исследование, состоит из введения, четырех глав (Литературный обзор, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть и Выводы), Списка библиографических источников, содержащего 95 литературных источников, и Приложений. Диссертационная работа изложена на 142 страницах, содержит 82 рисунка, включая схемы реакций, и 11 таблиц.

Во введении автором обоснованы актуальность темы диссертации и степень её разработанности, сформулированы цель исследования и решаемые задачи, приведены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и используемые методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора и сведения об апробации работы.

Глава 1 (литературный обзор) изложена на 32 страницах и описывает разнообразие алкалоидов с пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндольным фрагментом, в частности фаскаплизина; подходы к синтезу и структурной модификации фаскаплизина, его химические свойства и биологическая активность его производных. Обзор литературы включает цитирование 79 источников литературы. Большинство цитируемых источников изданы после 2000 года и демонстрируют **современность исследования**, в то время как использование более ранних источников демонстрирует развитие данного направления.

Глава 2 (обсуждение результатов) изложена на 59 страницах, содержит четыре подраздела и отражает экспериментальные результаты, полученные автором. Данная глава полностью отражает ход проделанной работы и соответствует выводам диссертации, представленным в Главе 3 (Заключение). Стоит отметить, что М.А. Сидорова уделяет очень большое внимание описанию ЯМР-спектров полученных соединений.

В первом подразделе представлены результаты получения производных гомофаскаплизина В и исследования их биологической активности. Гомофаскаплизин В Сидоровой М.А. был получен по оригинальному методу – путем взаимодействия фаскаплизина с эфирами щавелевой кислоты при нагревании, под действием микроволнового излучения и в присутствии

дополнительных восстановителей. Автором предполагается, что реакция протекает по механизму восстановительного ацилирования. **Во втором подразделе** описаны подходы к синтезу галоген- и арил-замещенных производных фаскаплизина и представлены результаты биологической активности *in vitro* исследуемых соединений. Сидорова М.А. демонстрирует возможность получения галогензамещенных производных пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндола, содержащих атом галогена как в кольце А, так в кольце Е. Использование реакции кросс-сочетания позволило автору получить арил-замещенные (фенил-, нафтил-, бифенил-) пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*]дииндолы. Исследование биологической активности рассматриваемых соединений позволило определить, что наибольшей противомикробной активностью обладает 9-фенилфаскаплизин, обладающий при этом умеренной токсичностью и выраженной противоопухолевой активностью.

Содержание второй главы **полностью соответствует положениям, выносимым на защиту.**

Глава 3 (экспериментальная часть) включает описание методик синтеза полученных соединений, данные по их идентификации. Экспериментальная часть работы выполнена на высоком уровне, с применением разнообразных физических методов (спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрия высокого разрешения) и не вызывает сомнений в **достоверности полученных результатов.**

Диссертационное исследование Сидоровой М.А. имеет высокую **степень новизны, практической значимости** и открывает перспективы развития данного направления для решения задач органической и медицинской химии.

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем:

1. Продемонстрирован подход к получению гомофаскаплизинов В и В-1, заключающийся в проведении реакции восстановительного ацилирования фаскаплизина в присутствии эфира щавелевой кислоты.
2. Получены бромзамещенные производные гомофаскаплизинов В и В-1, гомофаскаплизин С, а также арилзамещенные производные фаскаплизина.
3. Продемонстрирована биологическая активность ряда производных фаскаплизина, в частности продемонстрирована высокая противомикробная и противоопухолевая активность умеренно токсичного 9-фенилфаскаплизина.

Практическая значимость работы связана с разработкой новых соединений, обладающих дуальной биологической активностью, в частности противоопухолевой и противомикробной активностями.

Таким образом, поставленная диссертантом **цель работы** – разработка методов синтеза производных фаскаплизина и изучение их биологической активности на примере оценки противоопухолевой и противомикробной активности – успешно достигнута.

Основные положения и выводы диссертации обоснованы, достоверны и не вызывают сомнений.

Представленная диссертационная работа построена довольно грамотно и логично, однако при прочтении работы возникли следующие *замечания и вопросы*:

1. Автором проводится аналогия между получением из фаскаплизина соединения **92** и гомофаскаплизинов В и В-1. Данное превращение рассматривается автором как восстановительное ацилирование. Либо с участием сложного эфира, либо с участием хлорангидрида. В случае использования производных щавелевой кислоты они сами могут выступать восстановителями, однако не очевидно, какое соединение, в случае реакции с хлорангидридом бензойной кислоты выступает восстановителем при получении соединения **92**?
2. Какая чистота соединения **95**? На рисунке 33 представлен ^{13}C ЯМР-спектр соединения **95**. На спектре имеются сигналы в области 169 м.д. и 134 м.д., интенсивность которых сопоставима с интенсивностью других сигналов, представленных на данном спектре.
3. Авторы приводят следующую формулировку (с. 55) «При этом в обоих случаях наблюдалось образование новых продуктов, которые **были выделены** методом ПТСХ на закрепленном слое SiO_2 . Однако в силу неустойчивости *строение* полученных соединений *установить не удалось*». Что подразумевается под «неустойчивостью»? Какие методы для идентификации соединения применялись?

4. Рисунок 65 (с. 79). Требуется пояснение, почему уширенный сигнал, отнесенный к NH-фрагменту соединения **110**, имеет интенсивность равную 2.
5. Автор во всех соединениях в качестве противоиона производных фаскаплизина указывает хлорид анион. Однако, согласно схемам, в ряде случаев противоионом должен выступать другой анион. В частности, при кватернизации соединения **110** (Рисунок 66, с. 79) и соединения **111** (рисунок 73, с. 85) должно происходить нуклеофильное замещение бромид-иона, таким образом, противоионом производного фаскаплизина должен быть бромид анион.
6. Какова чистота соединения **111**? На рисунке 71 отчетливо видны дополнительные пики, не относящиеся к основному соединению. Какими соединениями может быть загрязнено соединение **111**?
7. При получении соединения **113** авторы указывают о роли силикагеля («...в итоге выход продукта **113** удалось довести до 54% *за счет использования силикагеля в качестве носителя* при проведении кватернизации»). Какую роль играет силикагель в данной реакции и какие другие условия использовались?
8. Какова точность определения выхода продуктов, если реакции проводились с использованием ~10 мг веществ, а выделяли ~1–2 мг? Проводилось ли масштабирование синтеза субстратов?

Стоит отметить, что приведенные замечания не являются принципиальными и не снижают достоинств рецензируемой работы.

Применение полученных результатов. Полученные в диссертации результаты представляют научно-практический интерес, могут быть использованы в таких научно-исследовательских учреждениях и вузах, как Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институт физической и органической химии им. А.Е. Арбузова, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Томский политехнический университет и другие организации.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования изложены в 3 статьях в химических журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science. Апробация диссертации была проведена в рамках 4 научных мероприятий регионального, Всероссийского и международного уровня. Опубликованные статьи и тезисы докладов полноценно отражают содержание диссертации.

Диссертационная работа Сидоровой Марии Александровны является комплексным исследованием в области органической химии биологически активных соединений, отличается научной новизной, выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне с использованием современных физических методов исследования.

Заключение

Диссертационная работа Сидоровой Марии Александровны «Использование химических превращений алкалоида фаскаплизина для получения некоторых его производных, а также оценка их биологической активности» представляет научно-квалификационную работу, имеющую объективную практическую и теоретическую значимость, а по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, используемым методам исследования, уровню достоверности результатов, обоснованности научных положений полностью соответствует всем критериям, установленным («Положением о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции от 16 октября 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а также соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия по п.1. «Выделение и очистка новых соединений», п3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»».

Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, а её автор, **Сидорова Мария Александровна**, заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа обсуждена, отзыв утвержден и одобрен на Ученом совете ИМХ РАН, протокол № 7 от 02.06.2025 г.

Секретарь заседания: Шальнова Клара Геннадьевна

Отзыв подготовил:

Старший научный сотрудник лаборатории фотополимеризации и полимерных материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук», кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук»
603952, Нижний Новгород, Бокс-445, ул. Тропинина, д. 49

Тел.: моб. +7-908-231-88-63

E-mail: mars@iomc.ras.ru



Максим Вячеславович Арсеньев
02 июня 2025 г.

Подпись М. В. Арсеньева заверяю:

Ученый секретарь ИМХ РАН к.х.н.

Клара Геннадьевна Шальнова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук».

Юридический адрес:

603137, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, 49

Адрес для переписки:

603952, г. Нижний Новгород, Бокс 445, ул. Тропинина, 49

Телефон: +7 (831) 462-77-09

E-mail: office@iomc.ras.ru