

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 ученой степени кандидата химических наук по

научной специальности

1.4.3 – Органическая химия (химические науки)

Актуальность выбранной темы. В настоящее время онкологические заболевания занимают одну из лидирующих позиций по причинам смертности в мире. Другой важной проблемой является появление патогенных штаммов микроорганизмов, устойчивых к современным антибиотикам. Ранее было показано, что алкалоиды группы фаскаплизина проявляют широкий спектр активности и являются перспективными молекулами для модификации с целью получения новых биологически активных веществ. Настоящая работа посвящена разработке методов синтеза новых и малодоступных известных производных цитотоксичного алкалоида фаскаплизина для изучения их противоопухолевых и антимикробных свойств. Всё это, безусловно, придает данной работе высокую перспективность и актуальность.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Сидоровой Марии Александровны оформлена в классическом стиле и состоит из Введения, Обзора литературы, посвященного структурному разнообразию пиридоиндольных алкалоидов, их биологической активности и существующим подходам к их синтезу, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Выводов, Списка собственных публикаций и Списка литературы, включающего 95 источников. Работа изложена на 142 страницах, содержит 11 таблиц и 82 рисунка.

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 и классифицированы родственные фаскаплизину пиридоиндольные алкалоиды природного происхождения. При описании главы по биологической активности фаскаплизина особый акцент сделан на рассмотрение механизма цитотоксической активности и его основные мишени в клетке. Также приведены данные по биологической активности известных на данный момент различных

производных фаскаплизина. Большое внимание автором было уделено существующим разнообразным подходам к синтезу фаскаплизина и гомофаскаплизинов В и С.

При *обсуждении результатов*, полученных в ходе работы, автор подробно изложил материал собственных исследований. Сначала автором был исследован подход к синтезу гомофаскаплизинов В и В1 при взаимодействии фаскаплизина с эфирами щавелевой кислоты в условиях простого нагрева реакционной смеси и предложен механизм происходящего восстановительного ацилирования. Данный подход оказался наиболее удачен для синтеза гомофаскаплизина В1 (выход 33%). Используя микроволновое излучение и гидрохинон в качестве восстановителя автору удалось подобрать условия получения природного гомофаскаплизина В с выходом 52%. Также была показана возможность применения в этих условиях тиосульфата натрия как восстановителя. Стоит отметить, что в качестве побочных продуктов автору удалось выделить и охарактеризовать новые производное гомофаскаплизина В – продукт его *N*-метилирования и декарбонилирования.

Вдохновившись полученными результатами, автором был синтезирован ряд производных фаскаплизина, содержащих разнообразные заместители (Me-, Ph-, Br-, I-) по положениям 2, 3, 6 и 9. Однако, при проведении реакции с эфирами щавелевой кислоты оказалось, что данная реакция приводит к аналогам гомофаскаплизина В и В1 только в случае 3-бромфаскаплизина при обычном нагреве в инертной атмосфере аргона.

Другой разработанный автором подход включает простой способ получения гомофаскаплизина С на основе гомофаскаплизина В, при действии раствора щелочи с выходом 50%. Предварительные исследования данного соединения показали высокую селективность цитотоксического действия по отношению к опухолевым клеточным линиям.

Третий подход, предложенный автором, включает в себя разработку препаративного метода получения 9-арилзамещенных фаскаплизинов с использованием кросс-сочетания по Сузуки. В ходе работы было показано, что для получения таких производных наиболее эффективным является подход, при котором йодированию подвергается 1-(2'-хлорбензоил)- β -карболин с последующим арилированием и кватернизацией. Также автором была разработана методика синтеза изомерных 8- и 10-фенилфаскаплизинов, для последующей сравнительной оценки влияния ароматического заместителя на биологическую активность.

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 3 статьях в рекомендованных ВАК журналах и оформлены в виде 4 тезисов докладов отечественных и международных конференций.

Практическая значимость выполненной работы заключается в разработке удобных и эффективных методов синтеза гомофаскаплизина В, В1, С, 9-арилзамещенных производных фаскаплизина и родственных соединений. В ходе изучения биологической активности полученных производных фаскаплизина *in vitro* было показано, что 9-фенилфаскаплизин обладает наиболее выраженными антимикробными свойствами, превосходящими исходный фаскаплизин. Также в ходе экспериментов было найдено, что 9-фенилфаскаплизин обладает более высоким индексом селективности, по отношению к исследуемым линиям опухолевых клеток. Антимикробная и противоопухолевая активности соединения были изучены и в тестах *in vivo*.

Достоверность полученных результатов доказывается данными метода спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}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 Сидоровой Марии Александровны.

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

1. На стр. 36 литературного обзора при обсуждении биологической активности производных фаскаплизина употребляется фраза «широкий спектр линий опухолевых клеток». Более корректно использовать выражение «широкий ряд различных линий опухолевых клеток».
2. На рисунках 48 и 51 (стр. 63 и 65) в спектрах ЯМР ^1H сигналы при 3.3 и 5.0 м.д отмечены как сигналы растворителя (метанола), хотя для него должен проявляться

- только сигнал при 3.3 м.д. Также на рисунках 48 и 54 (стр. 63 и 67) сигнал метанола проявляется в виде дублета, а не синглета. Объясните это.
3. На рисунке 55 (стр. 68) в схеме синтеза карболина **108** не указаны применяемые реагенты (вероятно, I_2 и H_2O_2).
 4. В таблице 5 (стр. 75) в столбце «Результат реакции» можно было указать реальное соотношение йодированного продукта **103** к исходному соединению **1** (по результатам ВЭЖХ) для лучшего понимания эффективности применяемой методики.
 5. При изучении биологической активности фаскаплизинов (раздел 2.2.5) наибольшее внимание уделено сравнению данных для четырёх соединений – **1**, **84**, **103** и **113**. Остальные, полученные в ходе работы вещества были неактивны в этих тестах или их активность уже известна?
 6. В таблицах 6 и 7 (стр. 88 и 89) для лучшего восприятия полученных результатов стоило привести структурные формулы исследуемых соединений **1**, **84**, **103** и **113**.
 7. В экспериментальной части (стр. 101) заявлено, что спектры ЯМР получены в $CDCl_3$ и $MeOH-d_4$, однако далее встречаются спектры в $DMSO-d_6$ и C_6D_6 .
 8. При описании синтезов веществ описываются различные опыты с подбором условий реакции. Необходимо было в скобках указать особенности различия данных опытов, так как имеющийся способ описания очень сложен для восприятия.
 9. При описании эксперимента очень часто у вводимого в реакцию соединения отсутствует номер, хотя по тексту диссертации соединение пронумеровано. Такие характеристики как цвет получаемых соединений и значения хроматографической подвижности (R_f) также приведены не везде.
 10. В разделах 3.18 и 3.19 приведены общие методики синтеза, однако при описании полученных соединений и их характеристик указан только номер, без полного названия вещества.
 11. В приложении Б (стр. 140) представлены спектры ЯМР соединения 12, однако указан номер его метильного гомолога 11.
 12. Кое-где возникают также вопросы к оформлению – на стр 52 и 97 подписи к рисункам и сами рисунки находятся на разных страницах

Заключение. Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Сидоровой Марии Александровны. Рассмотренная работа представляет самостоятельное исследование и имеет логически завершённый 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.

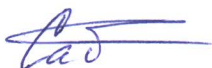
Считаю, что диссертационная работа Сидоровой Марии Александровны является самостоятельным и полноценным научным исследованием, результаты которого обладают научной новизной и представляют существенный интерес для специалистов в области органической химии. Рассматриваемая квалификационная работа **полностью 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 – Сидорова Мария Александровна – достойна 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

09.06.2025



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

Личную подпись УДОСТОВЕРЯЮ	<i>Сабуцкий Ю.Е.</i>
Начальник ОК ТИБОХ ДВО РАН	<i>Гор. Бажеников</i>
" 09 " июня 20 25 г.	

