

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Смирновой Полины Алексеевны
**«Синтез и изучение биологической активности бромзамещённых фаскаплизинов
природного происхождения, некоторых их изомеров и аналогов, а также 14-
бромретикулатина»,**

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы исследования. Злокачественные новообразования продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности во всём мире. По данным Global Cancer Observatory (2024), ежегодно регистрируется более 20 млн новых случаев рака, при этом значительная доля (около 30%) приходится на пациентов моложе 50 лет. Особую тревогу вызывает неуклонный рост агрессивных форм опухолей среди молодого населения, что связывают с комплексом экологических, социальных и генетических факторов. Наряду с онкологией, глобальной угрозой становится антимикробная резистентность – согласно отчёту ВОЗ (2023), устойчивость к фторхинолонам у *E. coli* достигает 35–90% в разных регионах, а распространённость метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) превышает 50% в странах Азии. Пандемия COVID-19 лишь усугубила ситуацию, способствуя неконтролируемому применению антибиотиков и отвлекая ресурсы от разработки новых противомикробных средств.

В этих условиях поиск новых типов противоопухолевых агентов и антибиотиков становится одной из приоритетных задач медицинской и органической химии. Одним из перспективных подходов к созданию новых лекарственных препаратов является модификация природных соединений и получение их синтетических аналогов. Особое внимание привлекают алкалоиды морского происхождения, обладающие уникальным химическим разнообразием и широким спектром биологической активности. Особое место среди них занимают алкалоиды ряда фаскаплизина – производные пиридо[1,2-а:3,4-б']дииндола. Однако высокая токсичность фаскаплизина существенно ограничивает его клиническое применение. В то же время его природные бромированные аналоги и родственные соединения группы ретикулатина остаются практически не изученными из-за их малой доступности.

Таким образом, диссертационная работа Смирновой Полины Алексеевны, **целью** которой является выявление перспективных соединений-лидеров среди замещённых фаскаплизинов природного происхождения и биосинтетически родственных соединений и получение их аналогов, обладающих улучшенными фармакологическими свойствами, безусловно, **актуальна и практически значима.**

Общая структура и апробация работы. Представленная диссертационная работа изложена на 129 страницах машинописного текста и содержит 72 рисунка и 10 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 (62 литературных источника), а также приложения. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 5 статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых международными библиографи-

ческими базами данных (Scopus, Web of Science). Полученные результаты были доложены на 7 конференциях различного уровня. Кроме того, по результатам проведенного диссертационного исследования работы получен 1 патент РФ.

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 данные о типах фаскаплизиновых алкалоидов, при этом основное внимание уделено природным бромзамещённым производным и соединениям подгруппы ретикулатина, что представляется логичным с учетом содержания проведенного исследования. Детально рассмотрены методы синтеза фаскаплизина, развивавшиеся на протяжении 30 лет. Значительное место отведено анализу биологических свойств фаскаплизина, включая его противоопухолевую, антибактериальную, нейропротекторную и анальгетическую активность. 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. Вторая глава диссертации посвящена обсуждению собственных результатов. На первом этапе автором был адаптирован известный двухстадийный метод синтеза фаскаплизина для получения целевых природных бромзамещённых аналогов. В результате были получены 3-бромфаскаплизин, 10-бромфаскаплизин и 3,10-дибромфаскаплизин с хорошими выходами. Следует особо отметить, что синтез 10-бромфаскаплизина дополнительно потребовал разработки препаративного метода получения 6-бромтриптамина из коммерчески доступного 6-бром-3-формилиндола. Кроме того, в ходе этих исследований автором был разработан метод синтеза соединений подгруппы ретикулатина. В частности, был осуществлён синтез 14-бромретикулатата путём контролируемого раскрытия цикла D 3-бромфаскаплизина под действием щёлочи. В дальнейшем автором была проведена обширная серия экспериментов, направленная по получению 14-бромретикулатина из 14-бромретикулатата. В результате проведённых исследований был разработан метод этерификации 14-бромретикулатата с использованием диметилсульфата в присутствии карбоната натрия. Этот подход решил проблему низких выходов при использовании классических методов этерификации.

На следующем этапе работы автором проведено масштабное исследование по модификации структуры выявленного лидирующего соединения – 3,10-дибромфаскаплизина. Синтезирована серия структурных изомеров, в частности, 2,9-дибром-, 3,9-дибром-, 2,10-дибром- и 3,8-дибромфаскаплизины. Следует подчеркнуть, что для получения последнего автором было проведено серьёзное дополнительное исследование, направленное на разработку метода синтеза ключевого исходного соединения – 4-бромтриптамина – с использованием реакции Грандберга, которое потребовало значительных усилий по оптимизации её условий. Кроме того, автором был расширен ряд галогенсодержащих производных фаскаплизина путём синтеза 2-бром-9-хлор-, 2-бром-9,11-дихлор- и 2,9,11-трибромфаскаплизинов. Наконец, автором был осуществлен синтез 3-бром-10-*трет*-бутилфаскаплизина.

Особый интерес вызывает разработанный автором новый подход к синтезу производных фаскаплизина, основанный на палладий-катализируемой окислительной внутримолекуляр-

ной циклизации 1-бензоил- β -карболинов. Примечательно, что в этом случае, в отличие от других использованных автором подходов, не требуется предварительного введения атома галогена во второе положение исходного ацетофенона. Несмотря на то, что этот подход был использован автором только для синтеза 10-бром-3-*трет*-бутилфаскаплизина, его потенциал, на мой взгляд, значительно шире, и его создание является одним из основных синтетических достижений работы.

Кроме собственно синтеза производных фаскаплизина, автором было проведено изучение их биологической активности. В частности, была изучена цитотоксичность и селективность действия полученных соединений *in vitro* в отношении ряда нормальных и опухолевых клеточных линий, а также изучена их противомикробная активность. Для наиболее перспективного соединения – 3,10-дибромфаскаплизина – были проведены исследования *in vivo*. Показано, что 3,10-дибромфаскаплизин при внутрибрюшинном введении проявляет сильное противоопухолевое действие на модели глиобластомы у крыс, увеличивая среднюю продолжительность жизни животных на 61% относительно контроля. При этом соединение не проявляло токсичности в исследованных дозах. Кроме того, было продемонстрировано, что замена атома брома в положении 3 на *трет*-бутильную группу приводит к значительному увеличению антибактериальной активности 10-бром-3-*трет*-бутилфаскаплизина в отношении грамположительных бактерий, включая резистентные штаммы. 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 арсенала физических методов, применяемых в органической химии (ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения).

Практическая значимость работы заключается в разработке препаративных методик синтеза природных бромированных фаскаплизинов и 14-бромретикулатина, а также в создании нового подхода к окислительной внутримолекулярной циклизации 1-бензоил- β -карболинов, расширяющего возможности структурной модификации производных фаскаплизина. Отдельно надо отметить обнаруженную в ходе исследований селективную цитотоксичность *in vitro* и эффективность *in vivo* 3,10-дибромфаскаплизина, а также высокую противомикробную активность 10-бром-3-*трет*-бутилфаскаплизина *in vitro* в отношении грамположительных бактерий, в том числе резистентных к клинически применяемым антибиотикам. Это, безусловно, представляет значительный интерес и открывает перспективы создания на основе полученных соединений новых противоопухолевых и антибактериальных лекарственных препаратов. Особо надо отметить, что практическая значимость работы подчеркивается получением по её результатам патента РФ.

По представленной работе имеются следующие замечания:

1. Одним из основных подходов к синтезу целевых соединений, использованных автором, является высокотемпературная циклизация 1-(2'-бромароил)- β -карболинов. При этом в качестве второй стадии процесса (после собственно циклизации) в тексте работы указана обработка реакционной смеси раствором хлороводорода в метаноле (схема 28, стр. 37; схема 30, стр. 38; схема 41, стр. 50; схема 44, стр. 52). Из приведенных схем очевидно, что эта вторая

стадия представляет собой замену бромид-аниона на хлорид-анион. К сожалению, автор не сообщает, каким образом контролировалась полнота этого обмена и доказывалось отсутствие бромид-анионов в конечных продуктах. Это приобретает особую важность с учетом дальнейших исследований биологической активности полученных соединений, где чистота и индивидуальность исследуемого соединения играют существеннейшую роль. Отдельно отмечу, что при ознакомлении с экспериментальной частью обнаруживается, что методика синтеза описанных соединений включает в себя промывание образовавшегося осадка горячей водой с добавлением концентрированной соляной кислоты, что явно не соответствует процедуре, приведенной в тексте работы.

2. На стр. 42-43, при обсуждении цитотоксичности соединений **1**, **4-6** и **17**, автор сообщает, что цитотоксичность 3,10-дибромфаскаплизина **6** «*в отношении культур опухолевых клеток, в среднем, в 4.4 раза превосходит аналогичные показатели для культур неопухолевых клеток*». При этом анализ данных таблицы 2 (стр. 42) показывает, что для пары клеточных линий РС-3(опухолевая) /НЕК293 (нормальная) этот показатель составляет ≈ 0.07 , а для пары LNCaP / MRC-9 – больше 850. К сожалению, из текста работы неясно, как именно вычислялось среднее значение, приведенное автором. На мой взгляд, в данном случае средний показатель крайне малоинформативен, вместо его использования стоило бы провести сравнение индекса селективности по каждой из клеточных линий отдельно.
3. На стр. 57-58 автор обсуждает оптимизацию метода синтеза 3,10-дибромфаскаплизина **6** с целью увеличения выхода конечного продукта и приводит список условий, необходимых для успешного получения 1-(2',4'-дибромбензоил)-7-бром- β -карболина **48б**. Внимательный анализ этого списка демонстрирует, что в нём имеются явные несоответствия: в п.1 отмечается, что «*В реакционной смеси необходимо присутствие йодоводорода...*», и с этой целью реакционный сосуд герметизировали, а в п.3 сообщается, что «*...проведение реакции в открытом сосуде ... заметно повышает выход соединения 48б*»; в п.2 отмечается, что необходимо избегать окисления триптамина, а п.3 говорится, что добавление в реакционную смесь окислителя увеличивает выход продукта. Чем объясняются эти противоречия?
4. На стр. 69-70 автор обсуждает результаты, полученные в ходе оценки противоопухолевого действия 3,10-дибромфаскаплизина **6** и его водорастворимого аналога **97** в отношении солидного варианта карциномы Эрлиха, и отмечает, что в случае соединения **97** в период наблюдения достоверных отличий в скорости роста опухоли по сравнению с отрицательным контролем не было. Соединение **6** при этом ингибировало рост опухоли. Обращает на себя внимание, что фаскаплизин **6** вводился внутривентрально в виде 20%-ного раствора в этаноле (в экспериментальной части приведена концентрация 25%, стр. 112), а его *трет*-бутильный аналог **97** вводили в виде водного раствора (концентрация не указана). Насколько правомерно при этом сравнивать полученные результаты между собой?
5. На стр. 65 (схема 50), при обсуждении синтеза β -карболинов **102а,б**, содержащих *трет*-бутильную группу, автор сообщает, что при этом также наблюдалось образование незамещенного β -карболина **48г**. Согласно предположению автора, де-*трет*-бутилирование происходит на стадии образования смеси исходных триптаминов **101а** и **101б**, приводя к появлению в ней незамещенного триптамина **44а** путем элиминирования *трет*-бутильной группы триптамина **101б**. Автор аргументирует это тем, что соотношение β -карболина **102а** и сум-

марного количества двух других β -карболинов (**1026** и **48г**) составляет 1 : 1. Отмечу, что наличие в исходной смеси незамещенного триптамина **44a** может быть подтверждено экспериментально, данными масс-спектрометрии или ЯМР-спектроскопии. Проводились ли такие исследования? В целом, на мой взгляд, это достаточно спорное утверждение и де-факто бутилирование соединений **1016** и / или **1026** на стадии образования β -карболинов не менее вероятно (и точно так же приведет к наблюдаемому соотношению продуктов).

6. В работе также имеется ряд оформительских недочётов. В частности, было бы правильное назвать приведенные в работе схемы именно схемами, а не рисунками, поскольку название «рисунок» принято использовать для изображений, не содержащих схемы реакций; «реакция взаимодействия» – не вполне удачное со стилистической точки зрения выражение (стр. 36); на стр. 37 упоминается «взаимодействие соединения **73** с ацетатом аммония в нитрометане», хотя на схеме корректно изображено взаимодействие этого соединения с нитрометаном, и т.д.

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 – выявление перспективных соединений-лидеров среди замещенных фаскаплизинов природного происхождения – автором полностью достигнута. Совокупность полученных автором результатов можно квалифицировать как решение актуальной фундаментальной задачи, имеющей существенное значение для органической химии.

Заключение. Диссертационная работа Смирновой Полины Алексеевны «Синтез и изучение биологической активности бромзамещенных фаскаплизинов природного происхождения, некоторых их изомеров и аналогов, а также 14-бромретикулатина» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической химии, а именно – разработка подходов к синтезу бромсодержащих производных фаскаплизина, а также выявление соединения-лидера, проявляющего селективную цитотоксичность *in vitro* и эффективность *in vivo* на моделях глиобластомы у крыс. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Полученные автором результаты 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 «Синтез и изучение биологической активности бромзамещенных фаскаплизинов природного происхождения, некоторых их изомеров и аналогов, а также 14-

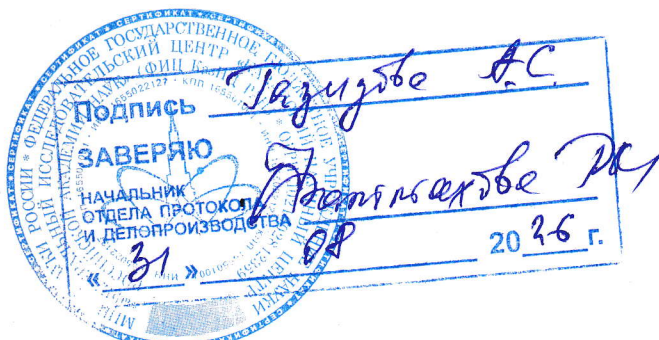
бромретикулатина» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.(в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Смирнова Полина Алексеевна – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

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», доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия), проф. АН РТ., проф. РАН

Газизов Альмир Сабирович

31 августа 2026 г.

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



Газизов Альмир Сабирович, доктор химических наук, профессор АН РТ, профессор РАН, 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, г. Казань, ул. Академика Арбузова, 8, e-mail: agazizov@iopc.ru, тел.: (843)272-73-24