

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 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 высокой смертности в мире. Другой важной проблемой является развитие резистентности патогенных штаммов микроорганизмов к современным антибиотикам. Ранее было показано, что алкалоиды группы фаскаплизина проявляют широкий спектр активности, в частности, оказывают противоопухолевый и антибактериальный эффект и являются перспективными молекулами для модификации с целью получения новых биологически активных веществ. Настоящая работа посвящена разработке простых и эффективных методов синтеза бромпроизводных цитотоксичного алкалоида фаскаплизина и ретикулатина для изучения их противоопухолевых и антимикробных свойств. Всё это, безусловно, придает данной работе высокую перспективность и актуальность.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Смирновой Полины Алексеевны 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 62 источника. Работа изложена на 129 страницах, содержит 10 таблиц, 72 рисунка и одно приложение.

Во введении отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цели и задачи, подчеркнуты научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, приведены положения, выносимые соискателем на защиту.

В Литературном обзоре подробно рассмотрены и классифицированы родственные фаскаплизину пиридоиндольные алкалоиды природного происхождения. Большое внимание было уделено разнообразию существующих подходов к синтезу фаскаплизина и его производных. При описании главы по биологической активности фаскаплизина и родственных соединений Полина Алексеевна акцентировала внимание на основных и наиболее интересных типах активности веществ такого строения, показав большой потенциал для дальнейшего более детального изучения и их модификации.

При **обсуждении результатов**, полученных в ходе работы, автор подробно изложил материал собственных исследований.

На первом этапе автором была адаптирована известная методика синтеза β -карболинов для наработки исходных бромированных 1-бензоил- β -карболинов с целью дальнейшего синтеза на их основе природных моно- и дибромфаскаплизинов. Применяв данный подход, удалось получить и наработать необходимое количество таких труднодоступных природных соединений как 3-бромфаскаплизин, 10-бромфаскаплизин и 3,10-дибромфаскаплизин. Также на основе 3-бромфаскаплизина в ходе исследований была

разработана эффективная методика синтеза 14-бромретикулатата и 14-бромретикулатина. Полученные соединения были исследованы на цитотоксическую и антимикробную активность. Экспериментально было показано, что среди исследуемых веществ наибольший интерес в качестве потенциальных противоопухолевых агентов вызывают 3,10-дибромфаскаплизин и 14-бромретикулатин, проявившие заметную селективность в отношении некоторых опухолевых клеточных линий. Данные по антимикробной активности показали, что введение даже одного атома брома в структуру фаскаплизина резко увеличивает антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий. На этом этапе было сделано заключение, что наиболее перспективным с позиции биологической активности является 3,10-дибромфаскаплизин, но для установления взаимосвязи между проявляемой активностью и положением атомов брома в молекуле данного алкалоида необходимо получить и исследовать изомерные ему дибромфаскаплизины.

В продолжение исследования автором были синтезированы неизвестные ранее ди- и трибромпроизводные фаскаплизина, а также два хлорсодержащих бромфаскаплизина. При исследовании цитотоксической активности данного ряда соединений было показано, что наиболее активным является 3,8-дибромфаскаплизин, однако селективность его действия по отношению к неопухолевым клеткам ниже, чем у 3,10-дибромфаскаплизина. Изучение антибактериальной активности полученных соединений показало, что изменение положения атомов брома либо замена их на атом хлора во всех случаях приводит к увеличению антибактериального действия, но такие производные обладают более низкой растворимостью в воде в сравнении с незамещенным фаскаплизином. Таким образом, по совокупности проявленного биологического действия, 3,10-дибромфаскаплизин был выбран автором в качестве соединения-лидера для углубленного изучения механизма действия.

Для наработки необходимого количества 3,10-дибромфаскаплизина автором было сделано дополнительное изучение условий, влияющих на выход исходного бромированного бензоил- β -карболина. В результате оптимизаций и определения важных аспектов протекания реакции удалось повысить выход целевого карболина с 35 до 62%, что является еще одним важным результатом данной работы. В ходе дополнительных экспериментов *in vitro* было показано, что 3,10-дибромфаскаплизин проявляет противоопухолевую активность в отношении клеток миелоидного лейкоза и гормонально-резистентного рака предстательной железы, также были определены основные мишени, на которые действует данное соединение. В экспериментах *in vivo* на модели глиобластомы у крыс и асцитной карциномы Эрлиха у мышей было впервые показано, что внутрибрюшинное введение раствора 3,10-дибромфаскаплизина значительно увеличивает продолжительность жизни подопытных животных, а используемая в эксперименте доза препарата 7.6 мг/кг не оказывает токсического эффекта на контрольную группу животных.

На следующем этапе автором была предпринята попытка получения аналогов 3,10-дибромфаскаплизина, содержащих объемный *трет*-бутильный заместитель с целью увеличения водорастворимости и снижения цитотоксичности. В ходе первых стадий синтеза 3-бром-10-*трет*-бутилфаскаплизина наблюдалось частичное образование бензоил- β -карболина, не содержащего *трет*-бутильную группу, что, по мнению соискателя, связано с отщеплением *трет*-бутильного катиона на стадии образования

триптамина. Данный процесс частично снижал выход желаемого продукта, но не повлиял на выбор методики синтеза 3-бром-10-*трет*-бутилфаскаплизина. В ходе синтеза изомерного 10-бром-3-*трет*-бутилфаскаплизина соискателем был разработан новый альтернативный путь синтеза замещенных фаскаплизинов. Используя соли двухвалентного палладия в качестве катализатора, были подобраны и оптимизированы условия введения атома галогена в положение 2' целевых бензоил- β -карболинов, что позволило получить целевое соединение. Данная методика открывает новый путь получения таких соединений, расширяя возможности синтеза замещенных фаскаплизинов. Показано, что замена атома брома в положении 10 на *трет*-бутильный заместитель в 3,10-дибромфаскаплизине увеличивает растворимость данного соединения в воде, однако, это приводит к снижению его противоопухолевого потенциала. При исследовании антибактериальной активности изомерного 10-бром-3-*трет*-бутилфаскаплизина было установлено положительное влияние введения *трет*-бутильной группы и показано кратное увеличение активности в сравнении с 3,10-дибромфаскаплизином.

Экспериментальная часть содержит описание процедур синтеза используемых в работе 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 виде 5 статей в рекомендованных ВАК журналах, 7 тезисов докладов отечественных и международных конференций и 1 патента РФ.

Практическая значимость выполненной работы заключается в модификации известного двухстадийного синтеза фаскаплизина и адаптации данного подхода к получению ряда его бромсодержащих производных для более детального изучения таких соединений. Доступность 3-бромфаскаплизина также позволила разработать эффективную методику синтеза природного 14-бромретикулатата и 14-бромретикулатина на его основе. Основным достижением в химической части исследования является разработка нового альтернативного пути синтеза замещенных фаскаплизинов с использованием солей двухвалентного палладия в качестве катализатора для введения атома галогена в положение 2' 1-бензоил- β -карболинов, что также открывает новый путь получения таких соединений, расширяющий возможности синтеза аналогов фаскаплизина. Результаты исследования биологической активности полученных веществ позволяют выделить 3,10-дибромфаскаплизин среди всей группы синтезированных производных фаскаплизина как наиболее перспективное соединение для применения в качестве противоопухолевого агента, тогда как 10-бром-3-*трет*-бутилфаскаплизин обладает высоким антибактериальным потенциалом.

Достоверность полученных результатов доказывается данными 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 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 Смирновой Полины Алексеевны. Стоит отметить, что для синтеза целевых соединений соискателем практически в каждом случае требовалось нарабатывать исходные бромацетофеноны либо бромтриптамины, которые не являются коммерчески доступными реагентами, а некоторые продукты реакций представляли собой смесь изомеров, требующих кропотливого разделения. Часть производных фаскаплизина была синтезирована автором впервые, о чем следовало также указать в выводах.

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

- На рисунке 17 и 35 после кватернизации 2'-бромбензоил- β -карболинов в конечном продукте противоионом оказывается хлорид анион, хотя в сноске условий реакции не указана обработка соляной кислотой.

- Подпись к рисунку 52 «Предполагаемый механизм отщепления *трет*-бутильного радикала...» звучит двояко и вносит путаницу в обсуждаемый механизм реакции, где отщепляется *трет*-бутильный катион. Стоило использовать фразу «...механизм отщепления *трет*-бутильного заместителя...».

- При обсуждении данных по цитотоксической активности полученных соединений в таблицах 2 и 5 автором приведены значения индекса селективности, однако в тексте совсем не обсуждается как его определяли и что под ним подразумевается.

- Были ли предварительные эксперименты по изучению цитотоксической активности соединения **97** *in vitro* или сразу перешли к тестам *in vivo*? Как определяли дозу исследуемого соединения для введения мышам?

- При описании методики синтеза соединений **5** и **6** в экспериментальной части на последней стадии полученные в виде осадка бромфаскаплизины промывали горячим водным раствором соляной кислоты, однако в схемах на рисунках 28 и 30 указано, что обработку производят раствором HCl в метаноле. Есть ли существенная разница в деталях этой обработки? Может ли она влиять на выход продукта с учетом частичной водорастворимости некоторых производных фаскаплизина?

- При описании синтеза карболина **102a** указывается, что используемый в реакции йод перекристаллизовывали из CCl₄. Насколько важна высокая степень очистки йода для этой реакции и почему для очистки не использовали возгонку? При синтезе других карболинов в работе также использовали йод очищенный этим методом?

- В экспериментальной части при описании методик местами отсутствует точное описание концентраций растворов, которыми обрабатывали продукты реакции. Например, не указана концентрация и объем раствора тиосульфата натрия, в который выливают реакционную смесь при синтезе карболинов. Если это не влияет на выход продукта реакции, то стоило уточнить, что обрабатывают избытком реагента. В описании синтеза фаскаплизина из 1-бензоил- β -карболина при действии хлорида палладия не указаны

объемы компонентов водно-спиртового раствора HCl, в котором кипятили полученную реакционную смесь (стр. 107 и 111).

Заключение. Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Смирновой Полины Алексеевны. Рассмотренная работа представляет самостоятельное исследование и имеет логически заверченный вид, весь материал тематически однороден. Исследование выполнено на современном экспериментальном и теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не вызывают сомнений, работа достаточно хорошо изложена и подкреплена иллюстрациями.

Считаю, что диссертационная работа Смирновой Полины Алексеевны 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 – Смирнова Полина Алексеевна – достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).**

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Официальный оппонент:

Сабуцкий Юрий Евгеньевич

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)
e-mail: alixar2006@yandex.ru, раб. тел.: (423) 231-14-30

31.08.2026

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

Подпись с.н.с., к.х.н. Сабуцкого Юрия Евгеньевича удостоверяю:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН

к.х.н.



Борисова Ксения Леонидовна