УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Казанский (Приволжский)
федеральный университет»

Д.К. Нургалиев
«25» октября 2019 г.

Отзыв ведущей организации
на диссертационную работу Бухваловой Светланы Юрьевны
«Разработка методов синтеза изокомбретастатинов, триазольных и бензо[*b*]оксепиновых производных колхицина – лигандов колхицинового сайта тубулина»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа С.Ю. Бухваловой посвящена разработке удобных методов синтеза потенциальных лигандов колхицинового сайта тубулина в ряду изокомбретастатинов, бензоксепиновых производных аллоколхицина и производных триазолобензоксепана, выявлению структурных факторов, влияющих на уровень противоопухолевой активности соединений и является логичным продолжением работ, проводимых на кафедре органической химии Нижегородского государственного университета им. Н.И.Лобачевского.

Одной из актуальных проблем современной медицинской химии и фармакологии является выявление новых эффективных препаратов для лечения опухолевых заболеваний. Среди многочисленных механизмов воздействия на опухолевый процесс, действие на такие неспецифические мишени, как ДНК и тубулин, продолжает быть востребованным направлением при разработке противоопухолевых агентов, что во многом продиктовано высокой эффективностью за счет остановки митоза путём ингибирования формирования веретена деления.

Таким образом, тема, разрабатываемая в диссертационной работе С.Ю.Бухваловой является, бесспорно, **актуальной и практически значимой**.

Научная новизна диссертационной работы С.Ю. Бухваловой состоит в следующем:

– Предложен и реализован новый метод синтеза изокомбретастатинов, содержащих гетарильные фрагменты, а также различные по своей электронной природе (донорные и акцепторные) заместители в ароматических кольцах, исходя из коммерчески доступного 3,4,5-триметоксибензальдегида. Показано, что некоторые из полученных соединений проявляют цитотоксичность in vitro в наномолярных концентрациях по отношению к раковым клеточным линиям Jurkat, K562, Colo357, A549.

– Предложен и реализован метод синтеза новых триазолобензоксепанов с применением термически индуцируемого внутримолекулярного циклоприсоединения. In vitro выявлена цитотоксичность полученных соединений в низких микромолярных концентрациях по отношению к раковым клеточным линиям T3M4 и BxPC-3.

– Предложен и реализован метод синтеза структурных аналогов аллоколхицина, содержащих оксепановый фрагмент, заключающийся в Au-катализируемой циклизации этенилалкинильных производных аллоколхицина. Для данных соединений показана цитотоксичность in vitro в низких микромолярных концентрациях по отношению к раковым клеточным линиям HEK293, PANC-1, Colo357, HeLa, Colon26.

Диссертационная работа классически построена и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (151 наименование). Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, включает 60 схем, 30 рисунков, 12 таблиц.

Во введении сформулированы актуальность темы работы, научная и практическая значимость, выбор объектов и методов исследования, цели и задачи. В экспериментальной части приведены методики синтеза и аналитические данные для всех полученных соединений.

Литературный обзор, в соответствии с выбором объектов исследования, логично разделен на несколько частей и посвящен обсуждению структурных аналогов комбретастатинов и колхицина, а также известных методов их синтеза. Обсуждаются достоинства, недостатки и границы применимости этих методов. Рассмотрены механизм действия антимитотических агентов, фармакофорная модель лигандов колхицинового сайта тубулина. Из литературного обзора следует, что и комбретастатины, и колхицин можно модифицировать по любому фрагменту,

добиваясь улучшения противоопухолевых свойств. **Целью** диссертационной работы является поиск новых структурных типов агентов колхицинового сайта тубулина с хорошими фармакологическими параметрами. Комбретастатин А-4, проявляя высокую антимитотическую и апоптоз-индуцирующую активность in vitro, вызывает также разрушение кровеносной системы опухолей in vivo в концентрациях значительно ниже предельных токсических значений. Поскольку производные комбретастатина А-4 способны к Z/E-изомеризации, а его более стабильный Е-изомер малоактивен, все большую популярность приобретает создание антимитотических агентов на платформе изокомбретастатинов, лишенных данного неудобства. Колхицин, являясь одним из эффективнейших антимитотических агентов, проявляет существенную системную токсичностью в концентрациях необходимых для химиотерапии. Поэтому синтез структурных аналогов колхицина, обладающих противоопухолевыми свойствами, но меньшей общей токсичностью для здоровых тканей представляет несомненный научный интерес.

Обсуждение результатов разделено на 3 части.

В первой части работы был разработан новый метод синтеза изокомбретастатинов.

Во второй части работы были синтезированы триазолобензоксепаны.

В третьей части работы был проведён синтез структурных аналогов аллоколхицина, содержащих бензо[b]оксепиновый фрагмент.

Выводы, сделанные диссертантом по результатам выполненной работы, обоснованы и адекватно отражают полученные результаты.

В экспериментальной части описаны методики синтеза целевых соединений, приведены их физико-химические характеристики, а также описаны основные методы исследований. Все полученные соединения всесторонне охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа, включая ЯМР- и ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, в связи с чем, **достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений. Хочется отметить, что автором проделана большая синтетическая работа по оптимизации экспериментальных условий синтеза многих соединений с варьированием каталитических систем, оснований, температуры и ряда других параметров.

По диссертации имеются несколько замечаний и вопросов:

1. Автор позиционирует производные триазолобензоксепана, полученные в рамках диссертационной работы, как аналоги колхицина. Из текста диссертации не вполне понятно в чем выражается аналогия?
2. На стр. 50 при описании метода синтеза изокомбретастатинов используется термин «блочный», но расшифровки по тексту далее не приводится. Что автор хотел этим сказать?
3. В работе при оценке цитотоксичности приводятся данные только для раковых линий клеток, но нет данных по влиянию на условно нормальные линии клеток.
4. На стр. 64 при описании синтеза азидов автор указывает на гидролиз борониевой соли как стадии получения арилборных кислот, при этом на схеме приводится структура арилбората лития.
5. На стр. 74 при описании предпринятой попытки молекулярного докинга оксепиновых производных аллоколхицина не вполне понятно, что означает фраза «хорошо адаптируются в колхициновом сайте тубулина». Какие параметры при этом рассматриваются в качестве критериев «хорошей адаптации»?

Данные замечания не носят принципиального характера, не снижают значимости диссертационной работы и общей положительной оценки диссертации. Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в таких научных и учебно-образовательных центрах, как Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, Новосибирский государственный университет, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, а также в других ведущих научных центрах, занимающихся исследованиями в области синтетической органической химии, химии природных биологически активных соединений и выявлением закономерностей структура-биологическая активность.

Представленная диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук. Автореферат полностью отражает содержание

диссертации. Полученные результаты достаточно полно отражены в публикациях в рецензируемых журналах. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК. Результаты докладывались на международных и всероссийских конференциях.

Таким образом, диссертационная работа «Разработка методов синтеза изокомбретастатинов, триазольных и бензо[*b*]оксепиновых производных колхицина – лигандов колхицинового сайта тубулина» удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с п. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, а ее автор, Бухвалова Светлана Юрьевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв на диссертацию С.Ю.Бухваловой заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова ФГАО ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол № 4 от 18 октября 2019 г.)

Отзыв подготовили:

Доцент кафедры органической химии
Химического института им. А.М.Бутлерова
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет», к.х.н.
e-mail: a.nemtarev@mail.ru, тел. +79172689237

Немтарев
Андрей Владимирович

Зав. кафедрой органической химии
Химического института им. А.М.Бутлерова
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет»,
член-корреспондент РАН, д.х.н., проф.
e-mail: iantipin54@yandex.ru, тел. +79033064080

Антипин
Игорь Сергеевич

«21» октября 2019 г.

ХИМИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им.А.М.БУТЛЕРОВА
Подпись Немтарева А.В., Антипина И.С. заверяю
Секретарь Поздняк