ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Щегравиной Екатерины Сергеевны «Новые нерацемические аллоколхициноиды и наночастицы на их основе: дизайн, синтез, проивоопухолевая активность», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность диссертационной работы Щегравиной Е.С. обусловлена несколькими факторами. Во-первых, работа направлена на решение одной из актуальнейших мировых проблем – разработку фармакологически значимых соединений, их препаративных форм для лечения онкологических заболеваний. Во-вторых, в работе использована перспективная идея модификации мощного природного антимитотического агента – алкалоида колхицина, с целью улучшения его фармакологических характеристик (снижения высокой системной токсичности и увеличения селективности действия). Более того, до начала работы диссертантки был известен лишь узкий круг гетероциклических производных колхицина. Таким образом, представленная работа Щегравиной Е.С., несомненно, актуальна.

В работе впервые синтезированы бензоколхициноиды, содержащие конденсированные фрагменты пиррола, фурана и его моногидро-производных с *экзо*-метиленовой C=C связью. Проведен анализ корреляции структура-биологическая активность, позволивший успешно синтезировать ряд соединений с высочайшей антимитотической активностью, действующих в нано и субнаномолярных концентрациях, а в одном случае даже на порядок превышающей активность колхицина. Для самого активного производного удалось изучить с помощью РСА его молекулярный комплекс с тубулином, что очень важно для понимания причин такой эффективности. Следует подчеркнуть, что большинство полученных в работе биологически активных продуктов обладает гораздо более низкой токсичностью, что стимулировало автора к дополнительным исследованиям по созданию новых препаративных форм-пролекарств на основе энзиматически-расщепляемых липосомальных коньюгатов.

Были разработаны эффективные подходы к синтезу новых *орто*-иоданилиновых колхициноидов, которые вместе с известным *орто*-иодфенольными производными стали удобной и гибкой основой для разнообразных модификаций колхициновой системы с использованием современных методов органической и металлорганической химии (реакции Соногаширы, Хека, медь-катализируемого амидирования). Таким путем были получены пять структурных типов новых гетероциклических колхициноидов. Благодаря настойчивости диссертантки при синтезе пиррольных аллоколхициноидов типа I удалось синтезировать и выделить *N*-метилпиррол **8f**, продемонстрировавший впечатляющую цитотоксичность по отношению к клеткам пакреатической аденокарциномы Colo-357, MiaPaCa-2 и эмбрионального почечного эпителия HEK-293. Кроме того, было показано, что **8f**, в отличие от колхицина, оказывает меньшее влияние на клеточные органеллы и особенно лизосомы.

Синтез изомерных пиррольных (индольных) систем по реакции Фишера позволил получить крайне полезную информацию, относительно наиболее перспективных направлений дальнейшей модификации колхициноидной системы. Там же предложено оригинальное объяснение участия водородной связи в преимущественном образовании стерически затрудненных изомеров (продукты серии b). Дальнейшие исследования по

синтезу фурановых производных привели к открытию еще двух активных соединений **22c** и **22i**. В опытах *in vivo* **22c** показал значительное снижения роста опухоли у мышей по сравнению с контролем.

Поскольку работа выполнялась на самом современном мировом уровне, автор расширила использование своих находок на практическое поле – получение липидных пролекарств для таргетной доставки активных молекул в опухоль.

Такое разнообразие методов в химическом инструментарии Щегравиной Е.С., большое количество синтезированных соединений сложной структуры подчеркивают высокую профессиональную подготовку диссертантки.

Все синтезированные новые соединения были надежно охарактеризованы комплексом физико-химических методов, поэтому достоверность результатов исследования не оставляет сомнений.

Представленный научный труд логически выверенное полноценное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Полученные автором результаты вносят существенный вклад в синтетическую химию колхициноидов и обладают огромной практической значимостью для создания новых противораковых средств. Полагаю, что данной успешной диссертационной работой может гордиться и диссертантка Щегравина Е.С. и ее руководитель д.х.н. Федоров А.Ю. Небольшие опечатки в табличных обозначениях веществ (см. Таблицы 1 и 4, вещества **8g** – это **8f** и **22k – 22j**) никак не влияют на высокую ценность работы.

Считаю, что задачи диссертационного исследования были успешно выполнены, а полученные результаты по своей новизне и практической значимости соответствуют современному уровню и опубликованы в журналах из списка ВАК, практически важные результаты защищены патентами Российской Федерации. Диссертационное исследование Щегравиной Е.С. соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание кандидата химических наукв соответствии с «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 с дополнениями от 21 апреля 2016 г. № 335, а Щегравина Екатерина Сергеевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

07 ноября 2019 года

Кузнецов Николай Юрьевич

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник лаборатории стереохимии металлоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)
Почтовый адрес: 119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова 28
e-mail: nkuznff@ineos.ac.ru
тел. 8 499 1356416

Подпись Кузнецова Н.Ю. заверяю:

Ученый секретарь
ИНЭОС РАН

к.х.н. Гулакова Е.Н.