

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертацию Красновской Ольги Олеговны “Синтез и физико-химическое исследование координационных соединений Co(II), Cu(II), Cu(I) на основе имидазолин-4-онов для биомедицинского применения”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.16 – Медицинская химия.

Актуальность темы работы.

Несомненно, создание новых, малотоксичных и высокоэффективных антионкологических соединений является большой потребностью человечества и очень трудной задачей для ученого. В большинстве случаев такие соединения токсичны и только залечивают заболевание, в лучшем случае на несколько лет. Сам синтез антираковых соединений является трудоемким, не всегда удачным и дорогостоящим. Часто получаются эффективные, но довольно токсичные соединения. Поэтому, выбранная тема исследования является высокоактуальной, крайне необходимой и довольно смелой. Предполагается, что антираковые соединения, полученные на основе комплексов Co, Cu, Zn, Fe будут более эффективны и менее токсичны, чем цисплатин.

Цели и задачи исследования.

Цели данного исследования и поставленные в нем задачи также актуальны и несут большую научную новизну. В целом они сводятся к синтезу и исследованию ранее неизвестных веществ, расширяющих арсенал полезных антираковых соединений.

Диссертационная работа Красновской Ольги Олеговны традиционно состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (196 ссылок) и написана на 150 страницах. Литературный обзор содержит рассмотрение типов координационных соединений, содержащих S, O - и N, O – донорные системы, механизмы их действия и предполагаемые мишени, различные испытания *in vivo*, а также некоторые доклинические испытания. Такой обзор поясняет цели и задачи научного исследования и свидетельствует о синтетической пустоте в области координационных соединений Co(II), Cu(II) и Cu(I) на основе имидазолин-4-онов.

Соискателем разработаны новые удобные пути синтеза 2-тиогидантоинов и на их основе различных органических лигандов, содержащих пиридиновые, имидазолиновые циклы и их гидрированные аналоги. Одним из неоспоримых достоинств работы является разработка 2-аминоимидазолин-4-онов по реакции замещения алкилтиогруппы в производных 2-тиогидантоинов на аминогруппу в присутствии кислоты Льюиса. Большая часть противоопухолевых препаратов токсичны из-за небольшой селективности по отношению к опухолевым клеткам. Поэтому, как правило, приходится увеличивать дозу лекарства, что отрицательно влияет на здоровые клетки, органы. Что бы снизить токсичность, необходима адресная доставка лекарства.

Один из этапов настоящего исследования включает получение соединений на основе производных 2-тиогидантоинов, в состав которых входит векторный фрагмент. Один из этапов включает синтез триазольного цикла, который является биоизостерной, неустойчивой в физиологических условиях структурой. Были синтезированы модельные соединения с использованием 1-бром- α -D-глюкопиранозы. Для альтернативного способа введения векторного фрагмента было синтезировано пропаргильное производное β -D-

глюкопиранозы. Также были синтезированы соединения с пропаргильным эфиром биотина. Одним из интересных синтетических разделов является синтез векторных фрагментов. Проведены клик-реакции с углеводными векторами. Это дало возможность ввести векторные фрагменты глюкозы. Полученные соединения были выделены путем многократной колоночной хроматографии. Это свидетельствует о большом трудолюбии Ольги Олеговны. Полученные лиганды были введены в реакцию комплексообразования и изучена их биологическая активность. В дальнейшем клик-реакции были использованы с лигандами с пропаргильным эфиром биотина. Синтезированные соединения оказались перспективными для получения координационных соединений, содержащих биотиновый фрагмент. На их основе были получены комплексные соединения металлов с различными лигандами, как моно-, так и биядерные. Таким образом, были синтезированы координационные соединения с Co(II) , Cu(II) , Cu(I) . Протекание реакции восстановления Cu(II) до Cu(I) в процессе образования зависит от природы лигандов в цикле. Несомненной заслугой соискателя является электрохимическое исследование полученных аминоимидазолин-4-онов и координационных соединений на их основе. Установлено, что введение в молекулу этих фрагментов не оказывает существенного влияния на редокс характеристики тиогидантоинового лиганда и на его способность координировать ионы металлов.

Оценка цитотоксичности полученных лигандов и координационных соединений на их основе была проведена с использованием стандартного метода МТТ. На основе полученных результатов был сделан вывод, что координационные соединения кобальта обладают меньшей цитотоксичностью по сравнению с координационными соединениями меди.

В итоге был исследован терапевтический эффект координационных соединений на серии мышей с привитой аденокарциномой молочной железы. Установлено, что введение терапевтической дозы одного из координационных соединений 24 мг/кг приводит к торможению роста опухоли на 73% на 7-й день после окончания курса лечения.

Необходимо отметить, что кроме синтеза и биологических испытаний, все соединения подробно исследованы различными видами физико-химического анализа, в том числе с применением спектроскопии ЯМР ^1H , ИК- и УФ-спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, зарегистрированы спектры флуоресценции. Эти данные надежно подтверждают полученные результаты анализа и свидетельствуют о высокой квалификации Ольги Олеговны.

В целом можно отметить, что диссертационное исследование Красновской О. О. выполнено на высоком научно-теоретическом уровне и имеет большую практическую значимость. Работа достаточно полно изложена в имеющихся публикациях и доложена на различных конференциях.

Однако, данной работе, как и многим большим исследованиям, присущи некоторые недостатки. В частности, непонятен выбор реагентов для получения различных антираковых соединений. В связи с тем, что работа защищается по двум специальностям, в работе местами отсутствует логическая связь между разделами исследования. Сделанные замечания не являются принципиально важными и ни в коем случае не умаляют всех достоинств этого по-настоящему большого исследования.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям, установленным п. 9 "Положения о порядке присуждения

ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатской диссертации, ее автор, Красновская Ольга Олеговна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – “Органическая химия” и 02.00.16 – “Медицинская химия”.

Заведующий лабораторией
гетерофункциональных соединений ИОХ РАН,
доктор химических наук, профессор

А.М. Шестопалов

А.М. Шестопалов
Анатолий Михайлович

Ленинский проспект, д. 47, Москва, 119991

(499)135-88-37

amsh@ioc.ac.ru

Федеральное государственное бюджетное
Учреждение науки Институт органической
Химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)

Подпись д.х.н. А.М. Шестопалова заверяю

Ученый секретарь к.х.н.

30 мая 2016 г.



И.К. Коршевец
И.К. Коршевец

В диссертационный совет Д.501.001.69 по химическим наукам при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Я, Шестопалов Анатолий Михайлович, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией гетерофункциональных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Красновской Ольги Олеговны "Синтез и физико-химическое исследование координационных соединений Со(II), Cu(II), Cu(I) на основе имидазолин-4-онов для биомедицинского применения", представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 - Органическая химия и 02.00.16 - Медицинская химия в диссертационный совет Д.501.001.69 по химическим наукам при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

По теме рассматриваемой диссертации имею достаточное число публикаций в рецензируемых научных изданиях, в частности:

1. Yuri M. Litvinov and Anatoliy M. Shestopalov. Synthesis, Structure, Chemical Reactivity, and Practical Significance of 2-Amino-4H-pyrans. In: Advances in Heterocyclic Chemistry. Editor A. R. Katritzky. Vol 103. Chapter 3. Elsevier 2011, p. 175-260.
2. Polyalkoxy Substituted 4H-Chromenes: Synthesis by Domino Reaction and Anticancer Activity. Anatoliy M. Shestopalov, Yuri M. Litvinov, Lyudmila A. Rodinovskaya, Oleg R. Malyshev, Marina N. Semenova, Victor V. Semenov. ACS Comb. Sci., 2012, 14, 484-490.
3. New regio-selective method of combinatorial synthesis of substituted thiophenes, thieno[3,2-b]pyridines and other heterocycles via combination of 'domino'-type reactions. Andrey A. Zubarev, Anatoliy M. Shestopalov, Natalia A. Larionova, Lyudmila A. Rodinovskaya, Alexander A. Shestopalov. Tetrahedron, 2013, 69, 9648-9655.
4. Effect of solvent nature on the regioselectivity of the reactions of pyridinium ylides with E-1,2-di(alkylsulfonyl)-1,2-dichloroethene. From the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition to the reaction of nucleophilic addition - elimination (AdN - E1,5). Natalia E. Dontsova, Vladimir N. Nesterov, Anatoliy M. Shestopalov. Tetrahedron, 2013, 69, 5016-5021.

Не являюсь членом экспертного совета ВАКа

Дата 12.04.15

Подпись

Подпись д.х.н. А.М. Ш

Ученый секретарь к.х.н.



И.К. Коршевец