

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кутяшевой Н.В.

«Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Автореферат диссертации, представленной для отзыва, содержит обобщенную информацию об исследовании, выполненном в области направленного синтеза димерных производных β -циклодекстрина и их комплексов включения с фармакологически важными химическими соединениями. Интерес к данной области и актуальность исследования вызваны тем, что циклодекстрины являются популярными объектами супрамолекулярной химии, используемыми для полостного связывания ряда лекарственных препаратов – инкапсуляции, позволяющей направленно изменять свойства и фармакологический эффект лекарства. Получение димерных циклодекстринов может обеспечить более прочное связывание, что может быть использовано в фармакологической практике.

В ходе исследования автором показана возможность направленного моноалкилирования циклодекстринового каркаса по первичной гидроксильной группе с целью получения простых эфиров циклодекстрина. Показано, что при разных вариантах удаления воды и при избытке алкилирующих реагентов реакция приводит к моноалкилированию тора, что объясняется автором с позиции протекания реакции через стадии комплексообразования «гость – хозяин». Данное предположение доказано в ходе предварительного получения комплекса β -циклодекстрина с адамантаном, что блокирует дальнейшее образование простых эфиров.

Разработанные технологии синтеза простых эфиров в дальнейшем использованы автором для получения димеров β -циклодекстрина за счет связывания по первичным гидроксильным группам узких краев тора в реакциях алкилирования некоторыми диолами: гександиол-1,6, гидрохинон, бисфенол, дигидроксинафталин.

В дальнейшем автором отработана методика получения на основе йодпроизводных и тозилированных производных β -циклодекстрина катионных производных циклодекстрина, модифицированных фармакологически важными кислотами. Разработанная методика использована в дальнейшем для получения димерных диаминокатионных производных β -циклодекстрина, относящихся к группе болаамфифилов и представляющих интерес для фармакологических исследований.

Также автором получены димеры β -циклодекстрина на основе производных с защищенными первичными гидроксильными группами, в которых связывание эфирными линкерами происходит по вторичным гидроксильным группам. На примере комплексообразования полученных димеров с бензойной кислотой продемонстрирована большая устойчивость эфиров, модифицированных по вторичным циклодекстриновым группам, по сравнению с производными, модифицированными по первичным гидроксилам циклодекстринового каркаса, что может существенно расширять возможности их практического применения.

Автором также решена важная практическая задача получения комплексов включения циклодекстриновых димеров с фармакологически важными соединениями: парацетомол, ибупрофен, аспирин, таксифолин, аскорбиновая кислота, холестерин. С использованием ряда физико-химических методов изучена возможность комплексообразования β -циклодекстрина, димерного и полимерного циклодекстринов с

противоопухолевым препаратом Метотрексат, рассмотрены константы комплексообразования и расположение молекул метотрексата в циклодекстриновой полости.

В дальнейшем автором проведено исследование возможности комплексообразования димеров, в которых циклодекстриновые фрагменты связаны эфирными связями. Установлено, что комплексообразование «гость – хозяин» в данном случае сопровождается гидролизом димерной структуры, подобно взаимодействию, характерному для комплексообразования мономерных циклодекстринов, модифицированных эфирными фрагментами. В то же время, комплексообразование димерными производными, в которых циклодекстриновые фрагменты связаны дикатионными мостиками, не сопровождается гидролизом, что может представлять интерес для решения проблем супрамолекулярной, биомиметической и фармакологической химии.

В ходе работы автором осуществлен синтез ряда комплексов β -циклодекстрина и его производных с противоопухолевым соединением Даунорубин и проведена оценка цитотоксической активности на линиях клеток A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), HEK293 (клетки эмбрионального почечного эпителия) и HeLa (рак матки). При этом показано, что комплексы с димерными циклодекстринами, в которых циклодекстриновые фрагменты связаны по узкому краю дикатионным мостиком, более эффективно угнетают деление опухолевых клеток, что делает их потенциальными антипролиферативными агентами. Данные результаты существенно увеличивают практическую значимость работы для фармакологической химии.

В целом, следует отметить высокий экспериментальный уровень выполненной работы, достоверность результатов которой подтверждена методами спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H (в том числе, двумерной) и ^{13}C , методами фазовой растворимости, капиллярного электрофореза. Полученные результаты представляют интерес для теоретической органической химии, расширяя знания о возможностях структурных преобразований циклодекстринов.

В качестве замечаний и пожеланий, возникших при ознакомлении с авторефератом работы можно отметить следующие:

1. Автором допускаются отдельные некорректности при использованиях названий соединений. Так, для большинства используемых в синтезах соединений приведены систематические названия. В то же время, на стр. 9 он указывает на использование в качестве реагента дигидроксиафталина, не указывая положения гидроксильных групп. Это же можно отнести к названию бисфенол.

2. При описании исследования комплексообразования с препаратом Метотрексат автор указывает, что в эксперименте использовали мономерного β -циклодекстрина, а также димерного и полимерного производных. При этом, из приведенной формулы не понятно, что представляет собой полимерный циклодекстрин, так как степень полимеризации в формуле указана не для циклодекстринового каркаса, а для заместителя.

В то же время, представленные замечания не являются основополагающими, не снижают уровня проделанной работы и относятся больше к области рекомендаций.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г, в действующей редакции), а ее автор Кутяшева Наталья Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Доцент кафедры химии, экологии
и методики обучения химии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный гуманитарно-педагогический
университет», к.х.н., доцент
454074, г. Челябинск, ул. Бажова, д.46А,
каб. 409
e-mail: mangukova1f@cspu.ru
тел.: +79222392437



Манжукова Лилия Файзрахмановна

14.01.2025

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:
СПЕЦИАЛИСТ ОК

Манжукова Л.Ф.