

## 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

Содержание диссертационной работы, представленное в автореферате, связано с описанием исследования путей синтеза димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина и возможностей получения на их основе соединений включения с фармакологически важными биологически активными препаратами. Интерес к химии циклодекстриновых производных вызван их активным использованием для решения широкого круга прикладных задач, в том числе, в области направленного изменения свойств лекарственных препаратов, обладающих лучшими качествами по сравнению с исходными системами. В связи с этим, представленное исследование характеризуется достаточной актуальностью и практической значимостью.

В рамках исследования при постановке ряда модельных экспериментов автором изучен путь синтеза простых эфиров  $\beta$ -циклодекстрина, модифицированных по узкому ободу циклодекстриновой молекулы. Установлено, что при различных условиях синтеза и различных этерифицирующих агентах реакция приводит к моноалкилированию, что может быть связано с эффектом включения реагентов в циклодекстриновую полость в ходе процесса. Использование разработанных методик синтеза с использованием диольных реагентов позволило автору осуществить синтез целевых димеров  $\beta$ -циклодекстрина, в структуре которых два циклодекстриновых каркаса связаны через первичные гидроксильные группы углеводородными линкерами различной природы.

На втором этапе исследована возможность получения димеров  $\beta$ -циклодекстрина, в структуре которых циклодекстриновые каркасы связаны по первичным гидроксилам бикатионными алкиламмониевыми линкерами. Для решения задачи показана возможность получения катионных производных, содержащих остатки фармакологически важных кислот, на основе моноидезокси- и монотозилированных производных  $\beta$ -циклодекстрина. Показано, что подобные модификации не затрагивают широкую часть циклодекстринового тора (вторичные гидроксильные группы). Дальнейшее использование отработанной методики позволило решить задачу синтеза искомых димерных циклодекстринов – болаамфифилов. Получение данных структур, в которых наличие катионных фрагментов способствует повышению водорастворимости циклодекстриновых носителей, может представлять значительный интерес для фармакологической практики, что повышает практическую значимость представленного исследования. Также автором получены димерные простые и сложные эфиры  $\beta$ -циклодекстрина на основе селективно замещенных по первичным гидроксильным группам силильных производных в реакциях с галогенопроизводными. Показано, что полученные димеры, в отличие от подобных мономерных производных, не подвергаются гидролизу при образовании соединений включения с ароматическими карбоновыми кислотами. В дальнейшем автор установил, что подобный эффект (повышение устойчивости к гидролизу) характерен и для димерных производных, связанных по первичным гидроксилам, что расширяет потенциальные возможности их практического применения в фармакологической практике.

В качестве подтверждения возможности применения полученных димеров в качестве молекулярных контейнеров для связывания биологически активных молекул

автором получены соединения включения на основе димера, в котором циклодекстриновые фрагменты связаны по первичным гидроксилам диаминным линкером, с рядом препаратов: ибупрофен, таксифолин и др. На примере димерного катионного аминопроизводного установлен стехиометрический состав комплексов включения с противоопухолевым препаратом Метотрексат, показано повышение константы устойчивости комплекса для димера по сравнению с мономером.

Практическим результатом исследования является определение цитотоксической активности димерных производных с препаратом Даунорубин. Установлено, что димер, в котором мономеры связаны по первичным гидроксилам дикатионными аминными линкерами, способен к образованию комплексов включения 1 : 1 и 2 : 1, и показано, что комплексы с димерными циклодекстринами более эффективно угнетают деление опухолевых клеток, выступая в качестве потенциальных антипролиферативных агентов.

Достоверность результатов установлена с помощью физико-химических методов, прежде всего, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Полученные автором результаты не только демонстрируют потенциальные возможности использования циклодекстриновых производных для решения различных практических задач, но и расширяют теоретические представления о структурной организации соединений включения и устойчивости модифицированных циклодекстринов. Таким образом, выполненное диссертационное исследование характеризуется актуальностью, практической и теоретической значимостью, необходимой для данного рода исследований.

К работе имеется ряд замечаний:

1. На стр. 21 автор при обсуждении протекания (отсутствия) гидролиза при образовании комплексов включения эфирных и аминных димеров циклодекстринов приводит схемы реакций, в которых указывается, что на 1 моль димера в реакции используется 3 моль кислоты – гостя. В то же время, в тексте автореферата не обсуждается необходимость использования избытка гостя, и не понятно, приводит ли реакция в соотношениях 1:1 или 1:2 к получению аналогичных результатов.

2. В схеме получения соединений включения с никотиновой и бензойной кислотами, представленной на стр. 19 автореферата, нарушена нумерация соединений.

Отмеченные замечания не снижают уровня проделанной работы и относятся больше к области технических ошибок и 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.

Заведующий кафедрой 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. 413

e-mail: [sutyaginaa@cspu.ru](mailto:sutyaginaa@cspu.ru)

тел.: +79193444663



Сутягин Андрей Александрович

13.01.2025

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:

СПЕЦИАЛИСТ ОК *шт*

*Монгоши 81*