

ОТЗЫВ
официального оппонента Артюшина Олега Ивановича
на диссертационную работу Кутяшевой Натальи Владимировны
«Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и
фармакологического действия», представленную на соискание ученой
степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы не вызывает сомнений. Фундаментальные исследования показали перспективность использования в решении актуальных химических задач полостных систем, таких как краун-эфиры, кавитанды и криптанды. Все они привлекли к себе большое внимание благодаря своей способности реализовывать молекулярное узнавание, приводящее к избирательному «включению» и сохранению веществ. К данной группе полостных структур можно добавить и циклодекстрины, являющиеся доступными веществами. Действительно, из-за своей относительной дешевизны, биоразлагаемости и нетоксичности, они нашли широкое применение в различных областях химии, в первую очередь супрамолекулярной химии, тонком органическом синтезе, аналитической, фармацевтической химии, а также в косметической и пищевой промышленности. Благодаря своей способности к образованию соединений включения типа «гость-хозяин», циклодекстрины и их многочисленные производные широко применяются как эксципиенты лекарственных соединений в фармакологии. Связывание (инкаспулирование) лекарственных соединений часто приводит к улучшению таких важных свойств лекарств, как водорастворимость, стабильность и биодоступность, а в ряде случаев может способствовать и целенаправленной доставке лекарственного соединения. При этом важно, что многие практические значимые свойства циклодекстринов могут быть направленно изменены путем их направленной функционализации. Однако, особенности строения и связанного с этим уникального химического поведения циклодекстринов создают значительные

трудности при их направленной модификации, так что во многих случаях требуется разработка индивидуальных подходов. Поэтому получение конкретных функционально замещенных производных циклодекстринов все ещё остается трудной в экспериментальном отношении задачей. Среди производных циклодекстринов их димерные производные, как справедливо отмечает соискатель, занимают особое место, благодаря повышенной способности к образованию соединений включения. Представленное диссертационное исследование как раз и направлено на изучение особенностей синтеза и химического поведения нового класса димерных производных циклодекстринов, представляющих практический интерес. Соискатель провела специальное исследование, посвященное синтезу димерных производных β -циклодекстрина, а также получению соединений включения и некоторых конъюгатов на их основе с рядом фармакологически важных соединений. В связи со сказанным, диссертационная работа Кутяшевой Натальи Владимировны является **актуальной** и имеющей важное **практическое значение**.

Структура работы и значимость полученных результатов

Диссертация построена по классической форме и включает: Введение, где четко сформулированы актуальность проблемы, цели работы, научная новизна и практическая значимость, Литературный обзор (глава 1), Обсуждение результатов (глава 2), Экспериментальная часть (глава 3), Заключение и Приложение. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, содержит 35 схем реакций, 73 рисунка и 17 таблиц. Список цитируемой литературы включает 208 наименований. Для диссертационных работ, выполненных в области органической химии, такую структуру можно считать оптимальной.

Литературный обзор посвящен основным способам модификации циклодекстринов, причем акцент разумно сделан на их регионаправленной

функционализации, т.к. именно это и является наиболее трудной задачей. Естественно, что главный раздел литературного обзора (глава 1.5) посвящен именно димерным производным, как главным объектам работы соискателя. Хочется подчеркнуть, что соискателю удалось хорошо разобраться в довольно разноплановых работах и представить их в выгодном для себя свете. В целом литературный обзор дает правильное представление об успехах и проблемах в этой области, включает более чем достаточное количество литературных ссылок (около 110), удачно иллюстрирован и, главное, готовит читателя к последующему обсуждению собственных экспериментальных результатов.

Центральная часть работы - обсуждение собственных результатов (глава 2) - логично посвящена дизайну новых димерных производных β -циклогексстринов и соединениям включения на их основе. Начинается глава с изучения неожиданно легкого получения простых эфиров β -циклогексстрина, благодаря супрамолекулярному влиянию циклогексстриновой полости, и это далее служит основой для получения димеров β -циклогексстрина, соединенных линкером по первичным и вторичным гидроксильным группам. Особый интерес представляют собой диаминодикационные производные, которые изучены на предмет образования соединений включения 65 - 70 с большим набором фармакологически важных соединений 6, 24, 60 - 63 (раздел 2.3). В этом же разделе следует упомянуть и комплексообразование димерного β -циклогексстрина 47 с противоопухолевым соединением Метотрексат. Можно отметить удачное применение различных вариантов спектроскопии ЯМР для доказательства строения упомянутых соединений включения.

В следующем разделе 2.4 описываются особенности образования соединений включения с различными производными β -циклогексстрина. Здесь обнаружено важное свойство этих производных, содержащих простую и сложную эфирную связь: легкий гидролиз этих связей при включении «гостя», содержащего карбонильную группу, в полость циклогексстрина. Важно, что

диаминодикатионные димерные производные **44**, **47**, **81**, а также димерные производные, связанные линкером по вторичным гидроксильным группам **53** – **56** (т.н. Болаамфифилы), такому гидролизу не подвергаются, что является ещё одним проявлением уникального влияния циклодекстриновой полости на химические превращения циклодекстринов и служит подтверждением их перспективности применения в фармакологии как молекулярных контейнеров.

Завершает обсуждение результатов раздел 2.5, посвященный исследованию цитотоксичности *in vitro* комплексов β -циклодекстрина и его некоторых димерных производных с противоопухолевым соединением Даунорубицин. Оценка цитотоксической активности была выполнена первичным скринингом (МТТ-тест) на четырех линиях опухолевых клеток и при этом для комплексов с Даунорубицином **92**, **93** получены весьма обнадеживающие результаты.

В экспериментальной части диссертации (Глава 3) приведены все необходимые данные для синтеза целевых соединений и соединений включения, так что при желании они могут быть надежно воспроизведены. Представленные синтезы полученных в работе соединений являются достаточно сложными и потребовали известного мастерства соискателя.

Научная новизна и практическая значимость

Разработаны эффективные пути синтеза простых, сложноэфирных, дикатионных димерных производных β -циклодекстрина, представляющие интерес как потенциальные носители (соединения включения и конъюгаты) ряда лекарственных соединений для фармакологических исследований в разных направлениях. Показана возможность легкой прямойmonoэтерификации первичных гидроксильных групп β -циклодекстринов рядом спиртов и диолов, обусловленной именно включением соответствующего «гостя» в циклодекстриновую полость. В случае диолов возможно образование димерных производных β -циклодекстрина,

представляющих практический интерес. Проведена сравнительная оценка устойчивости димерных производных к образованию соединений включения с органическими кислотами и найдено, что димерные производные, соединенные линкером по вторичным гидроксильным группам, существенно устойчивее, чем связанные по первичным гидроксильным группам. Рассмотрено комплексообразование некоторых димерных производных с рядом фармакологически важных соединений. Изучен цитотоксический эффект некоторых комплексов включения производных β -циклогексстраина с противоопухолевым препаратом Даунорубицин.

Достоверность результатов и обоснованность выводов

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе Кутяшевой Н.В., в достаточной степени обоснованы и подтверждены экспериментальным материалом, а также корректно обсуждены с позиции современных знаний по органической, супрамолекулярной химии, данных ЯМР-спектроскопии и не вызывают сомнений в достоверности. Отметим тщательные ЯМР доказательства строения достаточно сложных димерных производных β -циклогексстраина и их многочисленных комплексов.

В целом работа выполнена на самом высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например, различных вариантов спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , в том числе двумерной, масс-спектрометрии и др. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а приведенные публикации (индексируемые в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ) подтверждают высокий уровень полученных результатов.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.

Замечания по диссертационной работе

Рецензируемая работа не содержит серьезных недостатков. Тем не менее, можно отметить в тексте диссертации ряд технических погрешностей и невыправленных опечаток. Отмечу сразу, что они не носят принципиального характера и не отражаются на общем высоком уровне диссертации.

Наибольшее количество опечаток мной обнаружено в последнем разделе диссертации, посвященном синтезу соединений включения даунорубицина с циклодекстрином и его димером (глава 2.5, стр. 96-100, а также стр. 131-134 экспериментальной части).

Соединения **89** и **94** – это одно и то же вещество, а именно основание даунорубицина, но на стр. 98 это вещество сверху обозначено как **89**, а снизу на той же странице – как **94**. Вместе с тем, на стр. 99-100 и в таблице 2.17 соединение **89** обозначается как соединение включения. Соединение **95**, синтез которого описан на 134 стр. экспериментальной части, нигде в тексте диссертации не упоминается и не обсуждается.

Нумерация всех соединений на стр. 22-23 автореферата, включая итоговую таблицу 2, не соответствует таковым на стр. 99-100 диссертации, включая таблицу 2.17, что затрудняет чтение.

Ряд соединений, синтез которых описан в экспериментальной части, не содержат аналитических данных либо данных HRMS, например, **65, 68, 69, 70**.

Заключение

Проведенное диссертационное исследование представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, где предложены эффективные синтетические подходы к синтезу димерных регионально замещенных производных β -циклодекстрина и соединений включения на их основе. Все исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии. Диссертационная работа на тему «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического

действия» по тематике, методам исследования и предложенным новым научным положениям соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия. Считаю, что по актуальности, научной новизне, методическому уровню, практической значимости результатов и объему проведенных исследований данная диссертация полностью соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 26.10.2023 г. № 1786), а её автор, Кутяшева Наталья Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Старший научный сотрудник лаборатории
фосфороганических соединений ФГБУН
«Институт элементоорганических соединений
им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук»,

к.х.н.

Артюшин Олег Иванович

13 января 2025г.



Подпись Артюшина О.И. заверяю

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ИНЭОС РАН
К.Х.Н. ГУЛАКОВА Е.Н.

Адрес: 119334 Москва, ул. Вавилова, 28, стр.1.

Рабочий e-mail, рабочий телефон: oleg.artyushin@gmail.com,

8-916-106-5842