

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Каретникова Георгия Леонидовича
на тему: «Синтез галогенарлизоксазолов и их функционализация:
разработка подходов к новым тубулин-ингибирующим
противоопухолевым агентам»
по специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская
химия.**

Актуальность работы Каретникова Г.Л. не вызывает никаких сомнений, поскольку исследование направлено на решение важнейшей проблемы – поиска новых противоопухолевых препаратов, механизм действия которых связан с ингибированием полимеризации тубулина. Для решения этой проблемы используются современные высокоселективные каталитические методы и оригинальные синтетические подходы, значение которых превосходит рамки поставленной конкретной задачи. Кроме того, изучение взаимосвязи «структура – активность» с подключением компьютерных методов представляет собой важнейший тренд в современной науке.

Новизна рассматриваемой работы заключается в разработке метода окислительного галогенирования ароматических соединений на основе галогенидов тетраметиламмония и нитрозирующих агентов; создании синтетических подходов к несимметричным 3,4- и 3,5-диарлизоксазолам, а также гибридным 4-триазолилизоксазолам; получении новых аналогов комбретастатина А4, вторичного метаболита растительного происхождения, обладающего мощным противоопухолевым действием; выявлении с помощью компьютерного моделирования методом молекулярного докинга ряда 3,5-дизамещённых изоксазолов, обладающих высокой аффинностью к колхициновому сайту связывания тубулина; получении экспериментальных данных *in vitro* по ингибированию полимеризации тубулина и цитотоксичности методом ММТ на нескольких клеточных линиях для серии

синтезированных соединений; исследовании противоопухолевой активности *in vivo* для двух наиболее перспективных соединений.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обусловлена использованием современных синтетических методов и набора физико-химических методов анализа структуры и индивидуальности органических соединений, включая спектроскопию ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрию высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ. Для исследования биологической активности использована валидированная биомишень для поиска новых противораковых средств – тубулин, а также стандартные методы определения цитотоксичности *in vitro* и противоопухолевой активности *in vivo*.

Научная и практическая значимость диссертационной работы обусловлена созданием новых селективных методов синтеза диариллизоксазолов и 4-триазилилизоксазолов; разработкой эффективной и достаточно мягкой системы окислительного галогенирования ароматических соединений на основе $\text{NOHSO}_4/\text{NOSO}_3\text{Cl}$ и тетраметиламмоний галогенидов; синтезом серии новых аналогов комбретастина А4 ряда диариллизоксазолов; получении данных *in vitro* и *in vivo* по биологической активности синтезированных соединений; выявлении закономерностей взаимосвязи «структура – активность»; обнаружении двух перспективных противоопухолевых агентов.

Диссертационная работа изложена на 184 страницах машинописного текста (содержит 95 схем, 18 рисунков, 15 таблиц), построена традиционным образом, состоит из шести разделов: введения, обзора литературы на тему «Гетероциклические аналоги комбретастина А4», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, насчитывающего 163 источника.

Обзор литературы содержит исчерпывающую информацию, касающуюся получения и биологических свойств гетероциклических аналогов комбретастина А4, систематизирован в соответствии с размером цикла и

содержит вводную часть, посвящённую самим комбретастинам – вторичным метаболитам *Combretum caffrum*.

В обсуждении результатов подробно рассмотрены все этапы диссертационной работы и полученные результаты: синтез и нитрозирование 2-арил-1,1-дигалогенциклопропанов, галогенирование производных изоксазолов и других ароматических соединений, получение несимметричных 3,5-диарилизоксазолов и гибридных изоксазол-триазолов, синтез аналогов комбретастина А4 на основе 3,4-диарилизоксазолов с применением целого ряда подходов, компьютерное моделирование и изучение биологической активности полученных соединений *in vitro* и *in vivo*.

Стоит отметить высокий уровень, последовательность и логичность проведённого исследования, представляющего собой отличный пример целенаправленного поиска новых противораковых средств с использованием оригинальной синтетической методологии.

В экспериментальной части приведено описание использованных физико-химических, компьютерных, биологических и статистических методов, методики синтеза промежуточных и конечных соединений, физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений.

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов научно-квалификационных работ. Результаты работы также были апробированы на 9 российских и международных научных конференциях.

Положения, выносимые на защиту, а также научные выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации абсолютно обоснованы, а их достоверность и новизна не вызывают сомнений. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

По рассматриваемой работе можно сделать некоторые **замечания**.

1. В обзоре литературы в схемах 1 и 2 (с. 13) не вполне корректно отражён порядок добавления реагентов – на самом деле вначале тозилгидразид и первый альдегид обрабатывают гидридом натрия, а уже затем добавляют родиевый катализатор и второй альдегид.

2. В обсуждении результатов в схеме 2 (с. 52) неудачно проведено объединение двух различных методик – с добавлением бромида триметиламмония и без него. Сама схема при этом содержит условия для одной из вариаций, причём неверно указана концентрация. Более того, при обсуждении этой схемы в тексте указано, что соль добавляют через 3 часа, в схеме – через 1-3 ч, а в экспериментальной части (с. 112) – через 1 ч.

3. В схеме 16 (с. 62) было бы уместно добавить экспериментальных деталей – время реакции, количество реагента, температура, или дать эту информацию в виде таблицы, поскольку субстраты и галогены разные, а сами реакции заслуживают внимания с препаративной точки зрения.

4. К результатам докинга (табл. 5, с. 67) было бы интересно добавить данные изомера соединения **S12**, в котором арильные заместители меняются местами.

Заключение. Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Диссертационное исследование Каретникова Г.Л. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение

научной задачи по поиску цитотоксических препаратов и разработке эффективных методов их получения, имеющей важное значение для развития синтетической органической химии и разработки новых противоопухолевых средств.

Таким образом, соискатель Каретников Г.Л. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская химия.

Автореферат и публикации правильно отражают содержание диссертации.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,
доцент кафедры органической химии
факультета физико-математических и естественных наук
ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Голанцов Никита Евгеньевич

19.10.2023

Контактные данные:

тел.: 7 (495) 95507577, e-mail: golantsov-ne@rudn.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макляя, д. 6
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
(РУДН)

Тел.: + 7 (499) 936-87-87; e-mail: rudn@rudn.ru

Подпись Голанцова Н.Е. заверяю
учёный секретарь
Учёного совета РУДН, д.и.н.

Курылев Константин Петрович