

ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук
Гончар Марии Романовны
на тему: «Соединения рутения, золота и иридия с фосфитными
лигандами на основе глюкозы как перспективные противоопухолевые
агенты» по специальностям 1.4.16. – Медицинская химия, 1.4.11. –
Бионеорганическая химия

Актуальность работы. Представленная диссертационная работа Гончар Марии Романовны посвящена дизайну новых комплексов рутения, золота и иридия с фосфитными лигандами – производными глюкозы, в том числе содержащими дополнительные фрагменты пиримидиновых оснований и противоопухолевого препарата бексаротена, а также оценке их стабильности и биологической активности в качестве потенциальных противоопухолевых агентов и выявлению соотношений «структура-свойство» в рядах синтезированных соединений.

Известно, что синтез производных, содержащих комбинацию металлсодержащего фрагмента с дополнительной фармакологически активной группировкой, является важным направлением создания лекарственных средств. Варьирование комбинаций вводимых в такие конъюгаты металла и фармакофорного фрагмента позволяет тонко настраивать липофильность, стабильность и биологические свойства образующегося производного, а использование данного подхода в синтезе комплексов металлов, которые могут обладать различными механизмами цитотоксического действия, способствует оптимизации их фармакологического профиля, что важно с точки зрения медицинской химии. Поэтому высокая **актуальность** данной работы, посвященной разработке методов синтеза новых комплексов рутения, золота и иридия с фосфитными лигандами на основе глюкозы, содержащими фармакологически активный фрагмент и изучению их физико-химических и биологических характеристик, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста, построена традиционным образом, включает шесть основных разделов: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы, насчитывающий 124 наименования.

Литературный обзор (45 стр.) написан обстоятельно и подробно, содержит объем сведений, необходимых и достаточных для понимания целей и задач исследования. В обзоре в полной мере рассмотрены имеющиеся литературные данные по всем разделам последующих исследований автора, рассмотрены известные структуры, механизмы действия и данные по цитотоксичности координационных соединений платины, рутения, золота и иридия, а также мультитаргетные препараты на основе глюкозы в качестве антипролиферативных агентов. Кроме того, в литературном обзоре представлены данные о недостатках существующих цитотоксических металлокомплексов и способах их преодоления.

В **обсуждении результатов** подробно представлены все этапы исследования. Стоит отметить большой объем синтетической работы, представленной в диссертационном исследовании. На первом этапе диссертанткой были разработаны подходы к синтезу различных бициклофосфитных лигандов. На следующем этапе были получены комплексы золота (I), рутения (II) и иридия (III) с синтезированными лигандами. Для ряда полученных производных далее были проведены исследования стабильности в водном растворе ДМСО, изучение антипролиферативной активности и исследование активности TrxR1. Кроме того, в работе представлены заключения по соотношению структура-свойство для описанных автором соединений, что, несомненно, является достоинством работы.

В экспериментальной части приведены данные об объектах и методах исследования, методики синтеза исходных лигандов и комплексов и методики и протоколы биологических исследований, физико-химические и спектральные данные полученных соединений.

Научная и практическая значимость диссертационной работы не вызывают сомнений. Она обоснована реализацией оригинальных методов синтеза новых производных рутения, золота и иридия, в результате чего были получены обширные библиотеки ранее неизвестных металлосодержащих соединений. Важным достоинством работы является комплексный подход к синтезу производных указанных металлов и определению их антипролиферативной активности и фармакологических характеристик.

Достоверность полученных в работе результатов определяется набором независимых физико-химических методов исследования (спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ), которые были использованы диссертанткой при выполнении работы.

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов научно-квалификационных работ. Результаты работы также были апробированы на 8 российских и международных научных конференциях.

Степень обоснованности положений.

Положения и выводы, приведенные в работе четко сформулированы и полностью обоснованы .

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

По работе имеется ряд замечаний и предложений, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования.

1. С. 65, Схема 2: каков механизм и движущая сила трансформации пиранозного глюкозного цикла в фуранозный? Это следовало бы обсудить в тексте хотя бы кратко.

2. С. 66, Схема 4: чем объясняется сохранение стереохимии в реакции замещения при гликозидном углеродном атоме? Это также было бы целесообразно упомянуть при обсуждении результатов.

3. С. 77, Схема 14: какова движущая сила реакции галогенного обмена при синтезе комплексов **36, 37**? Почему она идет в указанном направлении, а не в противоположном?

4. С. 89, Схема 20: почему аква-комплекс более стабилен, чем хлоридный комплекс?

5. Из текста обсуждения результатов не всегда ясно, какие результаты получены автором впервые, а какие реакции уже были описаны ранее. Это следовало обозначить более ясно.

6. В обсуждении результатов приведены излишние экспериментальные подробности, например, составы элюентов для хроматографирования, которые целесообразно указывать в экспериментальной части. В то же время, в схемах реакций не приведены выходы выделяемых соединений (хотя они есть в экспериментальной части), что затрудняет оценку синтетической пригодности предложенных методик синтеза.

7. С. 91, Рис. 55 и С. 92, Рис. 56: как сделано отнесение сигналов А, В, С? На Рис. 56 также обозначен пик D, которые далее никак не обсуждается и не упоминается.

8. Раздел 2.7(с. 96): в конце раздела желательно было бы сформулировать краткое заключение по представленным результатам.

В работе также имеются опечатки и неудачные выражения (например «хорошие фотофизические свойства», «ионизованная вода», «бело-фиолетовый», «сушили под вакуумом» и т.п.).

Заключение по диссертационной работе. Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Гончар М.Р. выполнено оригинальное научное исследование в области синтеза и исследования новых комплексов рутения, золота и иридия с цитотоксической активностью. Оно представляет интерес для исследователей, работающих в междисциплинарных направлениях на стыке органической и медицинской химии, а также способствует расширению круга доступных фармакологически активных соединений.

Диссертация представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, содержащее решение актуальной и имеющей существенное значение для развития органической химии задачи по разработке методов получения металлоорганических соединений с дальнейшим определением их фармакологической активности. По актуальности поставленной задачи, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости, степени обоснованности выводов, объему выполненных исследований диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации Гончар Марии Романовны соответствует специальностям 1.4.16. – Медицинская химия и 1.4.11. – Бионеорганическая 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, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Гончар Мария Романовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. – Медицинская химия, 1.4.11. – Бионеорганическая химия.

доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия,
доцент,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова
Елена Кимовна Белоглазкина

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: bel@org.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет

03 ноября 2023 г.