

ОТЗЫВ

**Отзыв официального оппонента на работу Поздеева Антона Олеговича
«ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И
КАТЕХИНА ХЛОРАНГИДРИДАМИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ И
ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук**

При поиске противоопухолевых препаратов большое внимание уделяется природным соединениям, выделенным из высших и низших растений, грибов, морских беспозвоночных, бактерий и др. Среди лекарственных средств, утвержденных к применению в период с 1981 по 2020 г., доля природных веществ и их аналогов составила более 80%. Причем значительное место занимают метаболиты растительных клеток флавоноиды, которых в природе известно более 6500. Колоссальное преимущество флавоноидов – возможность применения в высоких концентрациях, поскольку они не токсичны для организма.

Флавоноиды защищают клетки от избыточного и УФ-излучения, взаимодействуют с высокоактивными свободными радикалами, образуют устойчивые комплексы с ионами тяжёлых металлов, проявляют антибактериальные и фунгицидные свойства, обладают противовоспалительным, витаминизирующим действием, укрепляют стенки кровеносных сосудов, нормализуют жировой и белковый обмен в клетках, предотвращают преждевременное старение.

Разнообразные представители класса флавоноидов, содержащие полиметокси(гидрокси)фенильные фрагменты, как природные, так и синтетические, обладают способностью предотвращать возникновение опухолей или угнетать рост злокачественных новообразований.

Широко известный представитель флавоноидов природный антиоксидант дигидрокверцетин (ДГК) включен в Государственный Реестр лекарственных средств и допущен к применению в пищевой промышленности в качестве пищевой добавки. ДГК для России является уникальным флавоноидом, поскольку он содержится в значительных количествах в отходах при заготовке листовенницы,

запасы которой занимают до 40% всех лесов страны.

После освоения промышленного производства ДГК в Иркутске и Благовещенске из пеньковой и комлевой частей лиственницы встал вопрос и поиске новых аспектов применения ДГК и его производных.

ДГК как профилактическое средство активно применяется в животноводстве, поскольку способствует сохранности поголовья коров, регулирует метаболические процессы, оказывает положительное влияние на функциональное состояние внутренних органов, создает механизмы защиты здоровых клеток от патологий вирусной и бактериальной природы путем нейтрализации свободных радикалов. В качестве пищевой добавки (бады Лавиокард и ВитаЛар) он укрепляет стенки сосудов, повышает скорость кровотока, препятствует формированию кровяных тромбов, что является причиной многих сердечно-сосудистых заболеваний, улучшает реологические свойства крови, сокращает уровень холестерина, липидов в печени и сыворотке крови, тормозит возрастные изменения сосудов.

В связи с расширением производства ДГК возникла проблема в разработке прогрессивных способов его химической трансформации, а также проверке и модификации уже существующих методов с целью выхода к новым биологически активным производным. В этом плане ацилирование ДГК и его аналога катехина разнообразными гетероциклическими кислотами, представляется перспективным направлением.

Важно, отметить, что ацилирование является обратимым процессом в организме и его часто используют, чтобы обеспечить доставку лекарства в клетку, преодолеть гематоэнцефалический барьер головного мозга, улучшить эффективность усвоения, как например, в случае диацетилубихинола, салициловых кислот и др.

Ацилирование гетероциклическими кислотами, которые в большинстве сами являются лекарственными препаратами или их фрагментами важно не только для возникновения новых биологических свойств производных ДГК. Но возможно, что такие производные ДГК могут обеспечить прохождение через клеточные

мембраны самих биологически активных гетероциклических кислот (тиофенкарбоновая, фурановая, никотиновая) и др.) и их накопление в клетках в результате дальнейшего гидролиза их в организме.

Для этого важно было научиться получать селективно молекулы с разным количеством гетероциклических, ацетатных фрагментов и гидроксильных групп, что несмотря на кажущуюся простоту реакции, оказалось далеко не просто.

Автор с успехом справился с поставленной задачей. Высокий уровень диссертанта во многом связан с интересным литературным обзором по природным источникам ДГК и катехина, который написан понятным литературным языком. В нем приведены интересные данные по биологической активности ДГК и катехина, показаны их как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства, поведение в живых организмах, затронуты проблемы их метаболического синтеза и химических свойств. Обзор позволяет прогнозировать направление химической модификации ДГК, перспективны и актуальность реакций для синтеза молекул с новыми биологическими свойствами.

В экспериментальном плане Поздеев А.А. проявил высокое синтетическое мастерство. При ацилировании ДГК и катехина, содержащих по пять различных по реакционоспособности гидроксильных групп, постоянно образовывались смеси продуктов. Но автор придумал свои методики ацилирования, подобрал простые условия, по сравнению с литературой без инертной атмосферы, что позволило селективно получать продукты с различным сочетанием фрагментов уксусной, никотиновой, фурановой, тиофенкарбоновой кислот. Чтобы реакции шли селективно по нужной гидроксильной группе, автор продемонстрировал хорошую квалификацию, в частности, подбирая различные основания, вместо общеприятного триэтиламина использовал пиридин, который одновременно служил и как растворитель. Благодаря грамотному подбору растворителей и защитных групп ему удалось решить непростую задачу по селективному ацилированию одной гидроксильной группе аминокислотами.

Диссертант хорошо разбирается в проблеме создания лекарств, связанной с плохой растворимостью. Он не остановился просто на синтезе и биологических

испытаниях целевых, но плохо растворимых молекул, а попытался ввести в них солюбилизующие фрагменты (морфолин и пиперидин, аргинин). В результате ему удалось увеличить растворимость с 0.02% до 3-5%, хотя для медицины для создания водорастворимых форм вполне достаточно 0.5-1%.

Тем не менее имеет смысл высказать сомнение в таком подходе. Дело в том, в организме фенольные гидроксилы протонируются, поскольку рН крови около 7.5, и такие соли выпадают из растворов после инъекции при испытании *in vivo*. В этом плане лучше синтезировать производные с сульфатными или фосфатными О-фрагментами, которые в клетках гидролизуются сульфатазами и фосфатазами.

Гидрокси-флавоноиды в природе, как правило, в природе выполняют функции антиоксидантов, а их метоксипроизводные обладают противоопухолевыми свойствами. Поэтому автор четко представлял себе в каком направлении тестировать свои соединения.

Полиалкоксифлавоноиды – сильнейшие антиоксиданты на уровне или лучше известного стандарта тролокса. Они при окислении превращаются в хиноны – аналоги коэнзимов – и обратно восстанавливаются в организме ферментативно. Для этого их защищают ацильными группами, которые в организме за 10-15 минут гидролизуются, как в ацетилсалициловой кислоте или диацетате убихинола. В работе представлены данные по антиоксидантной активности, но ничего не сказано о протоколе испытаний во времени. Возникает вопрос, успевали ли гидролизоваться ацетильные группы? Известно, что в подобных молекулах антиоксидантная активность резко возрастает уже через 15-30 мин.

Из хорошего исследования, каковым является представленная диссертация, всегда возникают идеи дальнейшего развития. В частности, в структурах ДГК и катехина присутствуют фрагменты ресвератрола, комбретастатинов и халконов – мощных ингибиторов полимеризации тубулина. Поэтому в классах гидроксифлавоноидов путем метоксилирования ОН-групп могут быть синтезированы сильнейшие противоопухолевые молекулы. Из прочтения данной работы возникают идеи по синтезу разнообразных метоксипроизводных ДГК и

катехина, чтобы получать высокоактивные антими́то́тикам –дестабилизаторы микротрубочек.

Диссертация хорошо оформлена, опечатки практически отсутствуют, в эксперименте абсолютно для всех структур приведены ^1H и ^{13}C ЯМР-спектры выполнен элементный анализ и измерены точки плавления. Несмотря на сложность интерпретации в ^{13}C -ЯМР спектрах отнесено большинство сигналов.

В диссертации принципиальных недостатков нет, скорее имеются небольшие замечания и пожелания:

1. Желательно было для доказательства строения использовать масс-спектры, что сразу показало количество введенных ацильных групп.
2. Отсутствуют данные по цитотоксичности стандартов и гетероциклических карбоновых кислот, которые могли образовываться в клетках в результате гидролиза и внести вклад в биологическую активность.
3. Почему-то не приведена общепринятая цитотоксичность IC50.
4. Зачем сравнивать испытания при 100 микромолях, если при такой высокой действующей концентрации вещества вообще считаются неактивными ?
5. К сожалению, не приведены протоколы биологических испытаний, без которых трудно оценивать надежность полученных результатов.
6. Следует расшифровать аббревиатуру АБТС.

В целом выполнена фундаментальная и одновременно прикладная работа, которая помогает осваивать современную методологию поиска биологически важных веществ на основе природных источников, что весьма необходимо для химиков-органиков, работающих в области медицинской химии.

В итоге поставленная в начале диссертации задача по химической модификации дигидрокверцетина и катехина хлорангидридами гетероциклических и функциональнозамещённых карбоновых кислот решена. Представленное исследование демонстрирует несколько важных путей развития в биологическом и синтетическом направлениях. Необходимо отметить полную достоверность основных положений и выводов диссертации, новизну полученных результатов.

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным ВАК к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

Автореферат и публикации правильно отражают содержание диссертации.

Таким образом, соискатель **Поздеев Антон Олегович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, Зав. лабораторией медицинской химии

ИОХ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН

Семенов Виктор Владимирович

03.09.2024

Контактные данные:

тел.: 7(499)135-63-43, e-mail: vs@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, (Россия) г. Москва, Ленинский проспект, д.47,

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

Тел.: +7 499 137-71-80; e-mail: ikk@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. В.В. Семенова удостоверяю:

Ученый секретарь Института Органической
химии им. Н.Д.Зелинского РАН



к.х.н. И.К. Коршевец