

Отзыв официального оппонента

Доктора химических наук, профессора Аксенова Николая Александровича
на диссертационную работу Цыпышева Дмитрия Олеговича
«Монотерпен-кумариновые конъюгаты, соединенные гетероциклическим
линкером, перспективные биологически активные соединения»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальностям 1.4.3 Органическая химия (химические науки), 1.4.16
Медицинская химия (химические науки)

Всю историю человечества наука помогала решать актуальные проблемы, стоящие перед цивилизацией. Постепенное накопление информации, происходящее в силу любопытства исследователей или желания подарить миру конечные изделия, обладающие принципиально новыми свойствами в конечном итоге приводит к появлению критической массы данных, выливающихся в появление революционных теорий и технологий, а также новых областей и разделов науки. Растущие запросы, вызовы, развитие науки привело к появлению и бурному развитию химии, сменившей алхимию и обладающей значительно более высокой предсказательной силой. Данный момент ознаменовал новую веху, в которой химия стала основополагающим началом, поскольку свойства любого изделия сейчас определяется свойствами материалов, полученных с помощью химической промышленности, в ряду которых, безусловно, одними из важнейших являются действующие соединения лекарственных препаратов. Не смотря на победы начала 20 века, с течением времени, вызовы, стоящие перед медицинской химией становятся все более и более сложными и актуальными. Одним из важнейших, на мой взгляд, является борьба с вирусными инфекциями, являющимися существенным фактором

смертности, оказывающим значительную нагрузку на здравоохранение. Высокая изменчивость гриппа, невозможность полностью излечить вирусы гепатита и ВИЧ обуславливают интерес к данной области на долгие годы. Помимо вирусных заболеваний, существуют задачи, связанные с борьбой с раком, бактериальными инфекциями, паразитами, чему и посвящена данная работа, что делает выбранную тематику, безусловно, **актуальной и практически значимой**.

Диссертация Цыпышева Д. О. построена по классической схеме и состоит из введения, трёх глав, заключения, списка сокращений и списка использованной литературы (153 ссылки), оформленной по ГОСТу. Работа изложена на 146 страницах, содержит 32 схемы, 32 рисунка и 13 таблиц. Стоит отдельно отметить, что все графические материалы выполнены очень аккуратно и наглядно, что облегчает восприятие материала. Текст составлен идеально как с грамматической, так и со стилистической точек зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста.

Как это и должно быть, литературный обзор подтверждает **актуальность** тематики. Поскольку исследование, представленное в диссертации носит поисковый характер, в нем рассмотрены в первую очередь, Кумарины, в том числе, содержащие терпеновые фрагменты, их природные источники, особенности структуры и различные профили проявляемой биологической активности. Поскольку работа включает и синтетическую часть также показаны основные методы синтеза ключевых структур, родственных показанным в диссертации. Таким образом, представленный обзор выполняет свои главные задачи: подробно подчеркивает важность представленных идей, описывает современное состояние и приемы, с помощью которых авторы собираются решать поставленные задачи.

Обсуждение результатов представляет собой цельное полотно повествования, все элементы которого логически вытекают друг из друга. Прежде всего, показан синтез исходных *O*-пропаргилзамещенных 7-гидроксикумаринов, а также, азидов и оксимов монотерпенового ряда, заготовок для получения химерных молекул с триазольным или оксазольным линкером. Далее было показано получение гибридных молекул путем азид-алкинового циклоприсоединения и [3+2]-циклоприсоединения нитрилоксидов к ацетиленам. По всему ходу повествования проводятся параллели с ранее полученными результатами, подробно изучен каждый прецедент, который выходит из общих закономерностей. Самая интересная синтетическая часть посвящена конъюгатам, содержащим изоксазольный фрагмент. В данном случае, исследователи боролись за каждый пример, была проведена оптимизация условий и предложен ряд альтернативных методов сборки, включающих взаимодействие оксимов с дихлорпропеном с целью получения готовых изоксазольных линкеров, а, также, циклизацию оксимов бензоилацетиленов. Тем не менее, производные альдегида **153** ввести в реакцию не удалось.

Следующий этап, вероятно, являющийся заглавным в данной работе посвящен исследованию биологической активности различных профилей: нескольких линий вирусных культур, антибактериальной, противовоспалительной, противомикробной, антикоагулянтной активности и ингибирующей по отношению к TDP1, что является важным для терапии злокачественных новообразований, проявляющих множественную лекарственную устойчивость. Во всех случаях был использован препарат сравнения, изучен индекс селективности, что является важной частью работы, часто игнорируемой в исследованиях. Было выявлено множество представителей с высокими показателями, исследована зависимость структура-биологическая активность.

Основные положения диссертационной работы изложены в 2 авторитетных рецензируемых научных изданиях, а также представлены на большом числе ведущих всероссийских конференций. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в **высокой новизне и практической значимости** работы.

Экспериментальная часть содержит набор самых современных инструментов, актуальных для данного исследования, таких как ^1H , ^{13}C , ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения. Качество данных в равной степени с набором использованного инструментария не оставляет сомнений в выводах сделанных в работе.

Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Цыпышева Д. О. имеются некоторые замечания и вопросы:

1) Присутствуют некоторые недочеты по оформлению:

Предложение на странице 37 слишком длинное и занимает целый абзац;

На схеме 8, вероятно, стоило объединить методы восстановления альдегидов **75, 79, 83**, поскольку условия не отличаются;

На схеме 9 представлена изомеризация, однако конкретные условия хранения отсутствуют в тексте. Возможно как влияние температуры, так и света;

На схеме 19 упущено указание микроволновой активации. Также, в экспериментальной части упущен режим микроволнового реактора – постоянная мощность/постоянная температура и тип датчика температуры – Ruby или ИК.

На странице 57 указано лидирующее соединение, что не является ошибкой, однако более привычным будет соединение-лидер.

2) Исследовали ли Вы пути разложения оксимов **154** в условиях реакции? Возможно ли внутримолекулярное циклоприсоединение?

- 3) Почему автор выбрал путь *in-situ* генерации хлороксимов вместо двухстадийного синтеза для большинства случаев?
- 4) Рассматривали ли Вы алкилирование β -кетокислот по положению 2? Это было бы хорошей альтернативой соединению **102**, показавшему высокую активность.
- 5) Также, можно предложить замену арильных фрагментов в производных **103-106** на производные кубана, что как было показано в недавних работах [*J. Med. Chem.*, 2019, 62 (3), 1078-1095 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00888, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, 17, 6790-6798, DOI: 10.1039/C9OB01238A, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 3580, DOI: 10.1002/anie.201510675], значительно снижает токсичность при малом влиянии на активность и позволит преодолеть главный недостаток данного арилзамещенных кумаринов, рассматривали ли Вы такую возможность?

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорей, отражают интерес к работе Цыпышева Д. О. «Моноотерпен-кумариновые конъюгаты, соединенные гетероциклическим линкером, перспективные биологически активные соединения», которая по актуальности, новизне, научной и практической значимости, полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической и медицинской химии, а именно: направленного синтеза конъюгированных кумарин-терпеновых соединений и исследования биологической активности. Автор работы, Цыпышев Дмитрий Олегович, заслуживает присуждения ему ученой степени

кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 Органическая химия (химические науки), 1.4.16 Медицинская химия (химические науки)

Официальный оппонент,

Доктор химических наук по специальности 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия, профессор, Заведующий кафедрой органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ

начальник Управления
делами СКФУ

31.10.2025

Контактные данные:

Тел.: 8(8652)33-08-56

E-mail: naksenov@ncfu.ru

Адрес официального места работы:

355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1