



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кантемирова Алексея Владимировича на тему «Разработка методов синтеза и изучение зависимости «структура-активность» производных алкалоида фаскаплизина по центральному циклу», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»

Диссертационная работа Кантемирова Алексея Владимировича посвящена разработке методов модификации природного алкалоида фаскаплизина. Фаскаплизин был впервые выделен из морских губок, идентифицирован как токсин и показал активность на линиях опухолевых клеток. Соответственно, на протяжении многих лет были синтезированы аналоги фаскаплизина, чтобы сохранить противоопухолевую активность и, в то же время, уменьшить токсичность в отношении нераковых клеточных линий. Существуют аналоги фаскаплизина, которые, как известно, обладают большей активностью по сравнению с исходным соединением, а полный синтез нативного алкалоида был выполнен несколькими группами.

Считается, что интеркалирование молекулы фаскаплизина в ДНК между основаниями приводит к апоптозу активно делящихся клеток. Таким образом, многообещающим направлением исследований является синтез аналогов, структура которых модифицирована объемным радикалом, что должно привести к потере планарности. Это подход, использованный автором в данной работе, где центральный цикл молекулы фаскаплизина модифицирован в положениях 6 и 7.

Диссертация представляет собой основательную синтетическую работу, в которой конечная цель была достигнута. Автор пробовал несколько подходов к проблеме. Один из самых интересных связан с использованием природного красителя индиго, где автор сначала установил правильные условия конденсации с диэтиловым эфиром малоновой кислоты для получения промежуточного продукта. Это позволило, варьируя заместитель в сложном эфире, поставить различные радикалы (Ph, Me и Et) в положение 7 фаскаплизина. В конечном итоге это очень привлекательный двухстадийный синтез, который дает аналоги целевого соединения с высоким выходом, однако он не работает с наиболее пространственно-затрудненным заместителем - *t*-Bu. В связи с этим можно было бы использовать *i*-Pr, так как он имеет очень похожее пространственное строение. Однако автор решил сначала попробовать модифицировать нативный продукт в положении 6, используя изатин в качестве исходного соединения (Рисунки 17 и 18), что привело к успеху. Поскольку *t*-Bu мог бы предотвратить интеркаляцию в независимости от того, находился ли он в положении 6 или 7. Далее полученные соединения сравнивали с исходным натуральным продуктом на предмет их биологической активности.

Несмотря на общий высокий уровень работы, я думаю, что механизмы реакций иногда



были его слабым местом, и весьма умозрительны. Например, при описании синтеза аналогов фаскаплизина из индиго и изучении влияния влаги на конденсацию индиго (Рисунок 11) я бы избегал двойных отрицательно заряженных структур в представленных механизмах; вполне вероятно, что сильноосновный амин протонируется в присутствии влаги. На Рисунке 16 также предполагается депротонирование группы $-CH_3$ в *m*-бутильном радикале. Это не то, что легко могло бы произойти в связи большим термодинамическим барьером в условиях реакции, как для электрофильного, так и для радикального процесса. Если автор не сможет предложить вероятную альтернативу, возможно, механизм синтеза соединения 20 следует оставить неустановленным.

Хотя я не квалифицирован комментировать биологическую часть работы, Кантемиров А. В. добился своей цели, разработав элегантный метод синтеза, и выделив достаточное количество аналогов фаскаплизина для проведения испытаний на клеточных линиях. Мне показалось интересным отсутствие корреляции между размером заместителей и цитотоксической активностью соединений. Как предполагает автор, это, вероятно, связано с тем, что интеркаляция не играет первостепенной роли в активности. Высокая активность дибромфаскаплизина предполагает, что такие факторы, как растворимость, могут играть большую роль в активности таких соединений, поэтому модификация основного скелета является важным направлением для разработки лекарственного препарата в будущем. В связи с этим авторы могут использовать недавно разработанные методы активации связи C-H с помощью металлического Pd и Ni для модификации скелета фаскаплизина посредством одностадийной реакции для присоединения различных функциональных групп, таких как $-CF_3$.

Алексей Владимирович Кантемиров спланировал и провел впечатляющее количество исследовательской работы, демонстрирующей его знания в области синтеза, выделения продуктов, а также способность планировать и изменять пути синтеза. В связи с научной ценностью работы автор заслуживает ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Евгений Хаскин, PhD
Группа науки и технологии,
Металлоорганическая химия и катализ,
Окинавский институт науки и технологии,
1919-1 Танта, Онна-сон, Кунигами-ган
Окинава, Япония 904-0495
eugenekhaskin@oist.jp
+81-80-7842-7828

Евгений Хаскин

6-ое апреля, 2023

学校法人 沖縄科学技術大学院大学学園
〒904-0495 沖縄県国頭郡恩納村字谷茶1919番地1
TEL 098-966-8711 FAX 098-966-2887

REVIEW

on the abstract of the dissertation by Aleksey Vladimirovich Kantemirov on the topic "Development of methods for the synthesis and study of the "structure-activity" dependence of fascaplyzine alkaloid derivatives in the central cycle", submitted for the degree of candidate of chemical sciences in the specialty 1.4.3 - "Organic chemistry"

The thesis work of Kantemirov, A. V. is focused on the development of methods for the modification of natural alkaloid fascaplysin. Fascaplysin was first isolated from marine sponges, identified as a toxin, and showed activity in cancer cell lines. Accordingly, analogues of fascaplysin were synthesized over the years in order to preserve the anti-cancer activity, while lowering toxicity against non-cancer cell lines. There are analogues of fascaplysin that are known to have superior activity to the original natural product, and the total synthesis of the original has been achieved by a number of synthetic groups.

It is believed that the cationic molecule's intercalation into DNA, between the bases, leads to apoptosis of actively dividing cells. Thus, a promising avenue of research is synthesizing analogues where the structure is modified by a hydrocarbon group on a C_{sp^2} -H aromatic carbon bond, breaking planarity. This is indeed the approach taken by the author in the current work, where the central cycle of the 5-cycle fascaplysin molecule is modified in positions 6 and 7.

The document presents a solid synthetic work where the ultimate goal was achieved. The author attempted a number of approaches to the problem. One of the most interesting ones involved using the natural dye indigo, where the author first established the correct conditions for condensation with a bis diethyl ester to give an advanced intermediate of fascaplysin. By varying the substituent of the ester, it was possible to install the Ph, Me, and Et groups on the 7 position of the fascaplysin. It is ultimately a very attractive two-step synthesis that gives the analogue in high yield, however it did not work for the most sterically hindered substituent, the t-Bu group. In this regard, it may be possible to use the i-Pr as it has a very similar steric profile. However, the author decided to first try and modify the natural product at the 6 position via isotin starting material (Scheme 17 and 18), which was successful. As the t-Bu would prevent intercalation no matter if it's on position 6 or 7, the analogues were compared with the original natural product for their biological activity.

Despite the overall strength of the document, I thought that the mechanistic schemes were sometimes a weakness, and highly speculative. For example, when the synthesis of fascaplysin analogues from indigo is described, and the effect of moisture on indigo condensation was elucidated, (Scheme 11) I would avoid doubly negatively charged structures in officially drawn mechanisms; it is likely that the highly basic amine is protonated in the presence of moisture. Scheme 16 also proposes deprotonation of a CH_3 group of the t-Bu substituent. This is not something that would easily occur due to the large thermodynamic barrier under the reaction conditions, both for an electrophilic and a radical process. Unless the author can come up with a likely alternative, maybe the mechanism for the synthesis of compound 20 should be left as undetermined.

Although I'm not qualified comment on the biological part of the work, Kantemirov achieved his goal in an elegant synthesis and enough of the fascaplysin analogues were isolated to carry out cell line tests. I

found it interesting that there was no correlation between the substituent bulkiness and the cytotoxic activity of the compounds did not depend on their bulkiness, and as the author suggests, this is likely due to intercalation not playing a primary role in activity. The high activity of the dibromo analogue of faspaplysin suggests that issues such as solubility, may play a large role in the activity of such analogues, thus, the modification of the core skeleton is an important avenue for developing successful therapies in the future. In this regard, the authors could use the newly developed techniques of CH activation with Pd and Ni metals to modify the skeleton of faspaplysin via one-step reaction to attach various functional groups such as CF₃.

Alexander Kantemirov has planned and executed an impressive amount of research that showcases his knowledge in synthesis, isolation of products, and being able to plan and alter synthetic routes. Due to the scientific value of the work, the author deserves the degree of Candidate of Chemical Science in the specialty 1.4.3 –organic chemistry.

Eugene Khaskin
6 de aprel, 2023

Eugene Khaskin, PhD

Science and Technology Group,

Organometallic chemistry and Catalysis,

Okinawa Institute of Science and Technology

1919-1 Tancha, Onna-son, Kunigami-gun

Okinawa, Japan 904-0495

eugenekhaskin@oist.jp

+81-80-7842-7828

学校法人 沖縄科学技術大学院大学学園
〒904-0495 沖縄県国頭郡恩納村字谷茶1919番地1
TEL 098-966 8711 FAX 098-966-2887