

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Нгуен Тхи Суен

«Изомерия, комплексообразующая способность и биологическая активность функционализированных производных спиропиранов оксаинданового ряда», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия

Существенный научный интерес представляют спиропираны и их производные, способные проявлять фотохромные, термохромные и сольватохромные свойства. Добавление функциональных групп в молекулу спиропирана открывает новые возможности применения. Так, поиск путей функционализации спиропиранов позволяет получать полифункциональные соединения и материалы на их основе, перспективные в нелинейной оптике, биохимии, молекулярной электронике, материаловедении. Целью диссертационного исследования Нгуен Тхи Суен являлся синтез соединений на основе 3,3-диметил-7-гидрокси-8-формил-[2H-1-бензопиран-2,1-[2]-оксаиндана], способных образовывать координационные соединения с ионами *3d*-металлов, обладающих биологической активностью; а также теоретическое и экспериментальное исследование их строения и свойств. Поэтому актуальность диссертационного исследования Нгуен Тхи Суен не вызывает сомнений.

Личный вклад автора. Диссертантом осуществлен синтез целевых соединений, получены монокристаллические образцы, проведено физико-химическое исследование, анализ и интерпретация экспериментальных данных, выполнены квантово-химические расчеты и молекулярное моделирование взаимодействий соединений с целевым белком EGFR методом докинга.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 171 странице и включает введение, 3 главы, заключение и приложение. Диссертация содержит 97 рисунков, 8 таблиц, 14 страниц приложений и 184 цитируемых литературных источника.

Во введении обосновывается актуальность научного исследования и степень разработанности темы исследования, поставлены цель и задачи.

В первой главе представлен *литературный обзор*, в котором рассмотрены особенности строения спиропиранов, методы их получения, физико-химические

свойства, а также применение спиропиранов в оптических устройствах, в решении аналитических и биохимических задач.

Во **второй главе** (*экспериментальная часть*) обсуждены используемые реагенты и оборудование, описаны методики синтеза (промежуточных продуктов, тиосемикарбазонов, енаминокетонов), методика квантово-химических расчетов, описаны использование тиосемикарбазона Tn8 для аналитического обнаружения аминокислот, определение биологической активности, анализ цитотоксичности *in vitro*, а также определение антиоксидантной активности методом DPPH, дан прогноз фармакокинетики и токсичности (ADMET) и описаны особенности молекулярного докинга.

В **третьей главе** диссертации представлены *основные результаты исследования, выводы* по проведенной работе. На основе 3,3-диметил-7-гидрокси-8-формил-[2H-1-бензопиран-2,1-[2]-оксаиндана] синтезированы новые енаминокетоны и тиосемикарбазоны, содержащие заместители в положении 7 и 8 бензопирановой части молекулы, выступающие в качестве комплексообразующего узла. Показано, что конденсация 3,3-диметил-7-гидрокси-8-формил-[2H-1-бензопиран-2,1-[2]-оксаиндана] с тиосемикарбазидами приводит к образованию тиосемикарбазонов с “закрытым” спиропирановым циклом, а реакция с первичными аминами приводит к сопряженной бензоидно-хиноидной перегруппировке с раскрытием пиранового цикла и образованием соответствующих енаминокетонов. Установлено, что взаимодействие тиосемикарбазонов с металлами приводит к раскрытию спиропиранового цикла и стабилизации в комплексе лиганда в мероцианиновой форме. В случае тиосемикарбазонов Tn1, Tn8 — продуктов взаимодействия 3,3-диметил-7-гидрокси-8-формил-[2H-1-бензопиран-2,1-[2]-оксаиндана] с N-изопропилгидразинкарботиоамидом и N-бензилгидразинкарботиоамидом — обнаружено фотохромное поведение. Для енаминокетонов En1, En2 — продуктов взаимодействия 3,3-диметил-7-гидрокси-8-формил-[2H-1-бензопиран-2,1-[2]-оксаиндана] с аминоэтанолом и изопропиламином — обнаружен обратный фотохромизм. Показано, что тиосемикарбазон Tn8 может быть использован в качестве реагента для спектрофотометрического определения L-глутатиона в смеси аминокислот.

Проведенные испытания противоопухолевой активности *in vitro* на четырех линиях раковых клеток продемонстрировали, что тиосемикарбазоны проявляют высокую активность по отношению к клеткам рака легкого A549 и плоскоклеточной карциномы полости рта KB. Методом молекулярного докинга оценена способность тиосемикарбазонов и енаминокетонов ингибировать фермент EGFR. Обнаружена корреляция между вычисленной энергией связи тиосемикарбазонов с целевым белком (S) и экспериментальным значением биологической активности соединений по отношению к клеточным линиям рака плоскоклеточной карциномы полости рта KB и карциномы молочной железы MCF-7.

Предлагаемые в работе Нгуен Тхи Суен синтетические подходы позволяют разрабатывать методы получения новых производных спиропиранов, способных к хелатированию металлов. Данные моделирования методом молекулярного докинга взаимодействия тиосемикарбазонов и енаминокетонов с ферментом EGFR, онкологическим биомаркером, и определения *in vitro* цитотоксической активности могут использоваться в определении перспективных соединений для лечения различных форм рака.

Достоверность выполненных автором исследований не вызывает сомнений.

Содержание диссертации полно отражено в публикациях автора: по теме диссертации опубликованы 5 статей в журналах по профилю исследования и 6 тезисов докладов на профильных национальных и международных конференциях. Апробация результатов работы осуществлена на 6 научных конференциях. Исследования проводились при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 21-53-54007 Вьет-а).

По диссертационной работе у оппонента имеется ряд замечаний:

1. Опечатки и пунктуация.
2. Стр. 14. «1.3 Свойства спиропиранов». «Такой переход может происходить при растворении в полярных растворителях (сольватохромизм),» Это некорректное утверждение, поскольку сольватохромизм – это свойство веществ изменять цвет раствора в зависимости от полярности растворителя и не приводит к возникновению или исчезновению полос в электронном спектре.
3. Спектры электронного поглощения на рис. 3.9 должны уходить в ноль в правой области спектра. Между тем, они не уходят в ноль и дают разное

поглощение, пусть и малое (порядка 0.02), в области выше 500 нм, чего не должно быть.

4. Спектры электронного поглощения на рис. 3.24 должны уходить в ноль справа. Между тем, они не уходят в ноль и дают поглощение (порядка 0.02–0.03) в области выше 550 нм, чего не должно быть.

5. Не понятно, почему для квантово-химических расчетов были выбраны методы B3LYP/6-311++G(d,p) (оптимизация геометрии) и B3LYP/6-311G(d) (моделирование спектров). Почему не проведены расчеты хотя бы 2–3 методами и при расчете геометрии, и при моделировании спектров возбуждения?

6. Таблица S7. Колонка «Основной состав». Показано только по одному переходу, например, «48% ВЗМО–НСМО», т.е. *меньше 50 %*. При этом непонятно, к чему относятся *остальные 52 %* электронного перехода. И так по всей колонке сверху вниз.

7. «Рисунок 3.49. Электронные спектры поглощения раствора тиосемикарбазона Tn8 в ацетонитриле (5.0×10^{-5} М) в отсутствие (1) и в присутствии 1.0×10^{-3} М аминотиллов GSH (2), Cys (3), Hcy (4), Gly (5) и Met (6) [171].» Следовало бы привести спектры поглощения аминокислот без карбазона Tn8 или указать на отсутствие поглощения в исследуемой спектральной области.

8. «Результаты молекулярного докинга свидетельствуют, что тиосемикарбазоны проявляют более сильное ингибирующее действие, образуя более прочные комплексы с активным центром домена тирозинкиназы EGFR, чем енаминокетоны. Энергии связи этих соединений лежат в диапазоне от -8.13 до -10.45 ккал/моль.» Каких «этих»? Энергии связи являются положительными величинами. Что имелось в виду: энергия связи или энергия стабилизации данной структуры относительно других, которая может быть отрицательной?

9. Количество основных выводов диссертационного исследования – восемь, их следовало бы уменьшить до четырех и сократить формулировки. Частные подробности в выводах диссертации не нужны, отвлекают от концепции.

Высказанные замечания носят частный характер и не влияют на основное содержание диссертационного исследования, достоверность его результатов и выводов. Диссертационная работа Нгуен Тхи Суен выполнена на высоком экспериментально-теоретическом уровне с применением современных физико-химических методов, обеспечивающих выполненному исследованию надежность и достоверность.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание.

Заключение

Диссертация «Изомерия, комплексообразующая способность и биологическая активность функционализированных производных спиропиранов оксаинданового ряда» по новизне, научной и практической значимости, объему отвечает

критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 2 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Южный федеральный университет» в его действующей редакции, и ее автор, Нгуен Тхи Суен, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия.



Официальный оппонент Лукова Галина Викторовна,
доктор химических наук (специальность 02.00.04 — физическая химия),
ведущий научный сотрудник Лаборатории органической и
супрамолекулярной фотохимии, Отдел нанофотоники, ФИЦ ПХФ и МХ РАН
Адрес: 142432, г. Черноголовка, пр-т Академика Семенова, д. 1.
Телефон: +7(496)5227244. Электронная почта: gloukova@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН). Адрес: 142432, Московская обл., г. Черноголовка, проспект Академика Семенова, д. 1. Контактный телефон организации: +7(496)5224474. E-mail: office@icp.ac.ru. Адрес сайта организации: <https://www.icp.ac.ru>.

02.05.2024 г.

Подпись в.н.с., д.х.н. Г.В. Луковой удостоверяю

Ученый секретарь ФИЦ ПХФ и МХ РАН, д.х.н. Б.Л. Психа



/ Б.Л. Психа /