

Отзыв

на автореферат диссертационной работы ЦЕРФАС Марии Олеговны «Синтез новых стероидных антиэстрогенов путем направленной модификации кольца D природного гормона эстрогена», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 -органическая химия.

Работа Церфас Марии Олеговны направлена на решение актуальной и сложной проблемы поиска новых высокоэффективных противоопухолевых агентов для терапии гормонозависимых форм рака молочной железы. При всем разнообразии лекарств, применяемых для гормональной терапии онкологических заболеваний, их эффективность зачастую ограничена множеством побочных эффектов, связанных с их неселективным действием, низкой биодоступностью и возникновением лекарственной устойчивости раковых клеток. Поэтому глобальный поиск новых агентов для гормональной терапии не прекращается. Стероидные соединения, благодаря сходству с природными гормонами, привлекают активный интерес исследователей, некоторые стероиды прочно вошли в медицинскую практику. В то же время стероидные структуры не являются простыми объектами для химической модификации, особенно если целью синтеза является получение новых соединений с заданными биологическими свойствами. С этой точки зрения разработка новых синтетических подходов к модификации стероидов имеет большую научную и практическую значимость.

Работа Церфас М. О. посвящена синтезу новых 3-гидрокси-17-(1'-гидроксиалкил(алкил/арил))-эстра-1,3,5(10)-триенов, содержащих и не содержащих дополнительные алкильные и/или циклоалкильные заместители в 16- и/или 16,17-положениях и изучение взаимосвязи между их структурой и биологической активностью. В качестве ключевой стадии для синтеза набора целевых соединений использованы реакции фрагмента сопряженного стероидного нитрила – 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила – с диизобутилалюминийгидридом и реактивами Гриньяра для получения 17-ацильных стероидов, содержащих активированную двойную 16,17-связь. Следует отметить, что в научной литературе действительно очень мало примеров 1,2-присоединения магний- и литийорганических соединений к замещенным алифатическим сопряженным нитрилам, тем более, содержащим фрагмент стероида. Автору удалось подобрать эффективные условия проведения данной реакции и тем самым минимизировать комплекс побочных реакций. Примеры одновременного присоединения реактива Гриньяра по нитрильной группе и сопряженной с ним двойной связи, протекающие с препаративными выходами 45% и 50%, представляются уникальными.

Для формирования стероидов с дополнительным 16,17-карбоциклом автор использовал реакции Дильса-Альдера и Кори-Чайковского активированной связи сопряженных 17-ацилстероидов с бутадиеном диметилсульфонийметилидом. Однако, их примеры представлены только для 17-формил- и 17-ацетильных стероидов. Очевидно, что таковые реакции 17-изобутирильного стероида могут столкнуться со стерическими затруднениями, которые автор обошел посредством алкилирования 17-ацетильных производных, но для 17-пропионилстероида эти затруднения не кажутся более существенными, чем для его 17-ацетильного аналога. Хотелось бы прояснить этот момент.

Достаточно изящно выглядит предложенная автором финальная стадия одновременного расщепления метилового эфира в положении 3 и восстановления кетогруппы в боковой цепи в 17 положении под действием диизобутилалюминийгидрида. В то же время, наблюдается большой разброс величин выходов для различных субстратов. Пытался ли автор использовать иные методы расщепления метилового эфира, например, бромидом бора, или иные способы защиты фенольного гидроксила, которые бы не приводили к разрушению целевого стероида?

При оценке биологической активности и зависимостей «структура-активность» диссертант использовала результаты рутинного МТТ-теста цитотоксической активности, характеризующего потенциал соединения как противоопухолевого средства, и достаточно сложного ген-репортерного анализа для оценки активации или угнетения активности рецептора эстрогена – как показатель эстрогенной или антиэстрогенной активности синтезированных соединений. Высокая цитотоксичность и при этом широкий спектр рецепторных эффектов делают полученную серию перспективным объектом углубленного биологического исследования.

Обобщая содержание автореферата можно заключить, что задачи исследования были полностью решены, разработана гибкая и перспективная стратегия синтеза 3-гидрокси-17-(1'-гидроксиалкил(/алкиларил))-эстра-1,3,5(10)-триенов, содержащих и не содержащих разнообразные углеводородные заместители в 16- и 16,17-положениях, а также исследованы цитотоксическая активность и влияние на транскрипционную активность рецептора эстрогена для ряда представителей данной серии стероидов. Работа производит хорошее впечатление, выполнена на высоком научном уровне, основные ее результаты широко представлены на представительных конференциях, в отечественных и зарубежных журналах.

На основании вышеизложенного полагаю, что диссертационная работа Церфас М. О. представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, которое по

актуальности темы, характеру поставленных задач и уровню их решения, новизне экспериментального материала и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям ВАК РФ, а ее автор, Церфас Мария Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Ведущий научный сотрудник
кафедры органической химии
химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова
доктор химических наук
E-mail: zaitsev@org.chem.msu.ru, тел.: +79166161016

Зайцев Кирилл Владимирович

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ,
Химический факультет.

Личную подпись *Зайцев Кирилл Владимирович*
ЗАВЕРЯЮ: *Капустина ТА*
Зам. Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

Капустина ТА