

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Захаренковой Софьи Андреевны «Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феосфериды а как путь получения перспективных противоопухолевых соединений», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3 – Органическая химия.

Выделение, структурная идентификация и химическая модификация вторичных метаболитов является одним из успешных подходов к созданию новых лекарственных соединений. В настоящее время среди них особенно высокую актуальность имеет направленный поиск противораковых структур с низкой токсичностью по отношению к нормальным клеткам и высокой токсичностью по отношению к опухолевым клеткам. В данной работе автор сосредоточился на химической модификации выделенного из экстрактов мицелия гриба *Paraphoma sp. 1.46* (2S,3R,4S)-3,4-дигидрокси-6-метокси-3-метил-7-метил-2-пентил-3,4,6,7-тетрагидропирано[2,3-с]пиррол-5(2H)-она (феосфериды А), который проявляет высокую цитотоксическую активность на нескольких линиях раковых клеток. К новым результатам, полученным автором работы, можно отнести модификацию феосфериды А путем введения дополнительных фармакофорных групп, таких как хлорциклокси-, циклогетерилтио-, циклическая и ациклическая аминогруппы, а также атом фтора. В результате удалось получить соединения, которые обладают высокой цитотоксичностью по отношению к 10 линиям опухолевых клеток. Наибольшую активность проявили производные феосфериды А, содержащие 4-пирроло- и 4-диметиламинозаместители. Интересные результаты были получены при исследовании фторирования феосфериды А диэтиламиносульфотрифторидом, в результате которого было установлено, что при этом осуществляется замещение гидроксильной группы на фтор при атоме С(4) с изменением его конфигурации.

В целом автором представлена большая и тщательная экспериментальная работа по синтезу, доказательству структуры и оценке противоопухолевой активности 20 новых соединений, которая выполнена на высоком научном уровне. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, так как они базируются не только на качественном

экспериментальном материале, но и надежном доказательстве структуры современными физическими методами ЯМР (^1H , ^{13}C), в том числе с двумерной спектроскопии.

Среди замечаний к автореферату следует отметить, на наш взгляд, неудачное представление схемы 4, на которой представлен переход соединений **2** и **14** в соединения **13**. Поскольку автор обозначает конечные структуры как **I** и **II**, они не могут быть изображены в этой схеме подобно реагентам над стрелками.

Представленная диссертационная работа является завершенным научным исследованием, по актуальности и новизне, научной и практической значимости отвечающей всем требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а автор, Захаренкова Софья Андреевна, безусловно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Зав. лабораторией фосфорсодержащих аналогов
природных соединений Института органической
и физической химии им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного подразделения
ФИЦ КазНЦ РАН чл.-корр. (органическая химия),

д.х.н., профессор

Владимир Федорович Миронов

420088, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е.Арбузова, mironov@iopc.ru (843) 273-73-84



Подпись Миронов В.Ф.
Завещаю Мир. В.Ф. Дев
Анисимова Е.В.
" 20 г.