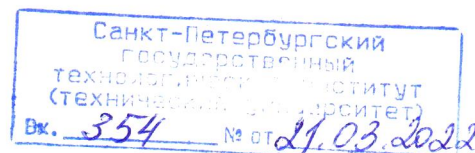


Отзыв



официального оппонента на диссертацию Захаренковой Софьи Андреевны на тему «Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феосферид А как путь получения перспективных противоопухолевых соединений», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия

Диссертационное исследование Захаренковой С. А. посвящено химической модификации выделенного из экстрактов мицелия гриба *Paraphoma sp.* 1.46. феосферид А (PPA, (2S,3R,4S)-3,4-дигидрокси-6-метокси-3-метил-7-метилден-2-пентил-3,4,6,7-тетрагидропирано[2,3-с]пиррол-5(2H)-она). Феосферид А обладает ярко выраженными противоопухолевыми свойствами. Задачей исследования стал синтез новых соединений, содержащих химическое ядро указанного соединения и поиск среди них новых эффективных противоопухолевых препаратов. Этим фактором определяется **актуальность выбора темы работы.**

На первом этапе работы феосферид А был проацилирован хлорангидридами хлоруксусной и δ -хлорвалериановой кислот. Реакции проводили в присутствии триэтиламина и 4-диметиламинопиридина. Обе реакции шли хемоспецифично по гидроксилу у вторичного атома углерода в положении 4 PPA. Полученный из хлорацетилхлорида сложный эфир использовался для дальнейшей модификации феосферид А путем нуклеофильного замещения подвижного атома хлора меркаптогруппами широкого круга гетероциклических тиолов. В качестве гетероциклических фрагментов были выбраны часто встречающиеся в формулах различных лекарственных субстанций 2-бензоксазольный, 2-бензтиазольный, 2-бензимидазольный, 2-имидазольный, 3,1,2,4-триазольный, 5-тетразольный, 2-пиридиновый, а также 2 – пиримидиновый. Реакции проводили в ацетонитриле в присутствии поташа и йодистого натрия. Все вещества были выделены хроматографическими методами в индивидуальном виде и охарактеризованы физико-химическими методами анализа. Полученные на первых двух этапах результаты, безусловно, имеют **научную новизну и практическую значимость.**

На третьем этапе работы соискателем был разработан двухстадийный метод введения первичных и вторичных аминов в положение 4 РРА. На первой стадии субстрат обрабатывали хлорангидридом метансульфокилоты в присутствии триэтиламина с образованием соответствующего эфира. Полученное соединение без очистки вводили в реакции с аминами. Реакции проводили в тетрагидрофуране при нагревании в присутствии 5-кратного избытка соответствующего амина. В качестве первичных аминов были использованы метиламин, 2-аминоэтанол, 4-амино-1-бутанол, аллиламин и бензиламин. В качестве вторичных – диметиламин, диэтиламин, пирролидин, 4-(пирролидин-1-ил)пиперидин и 4-гидроксипиперидин.

Четвертый, последний синтетический этап работы посвящен введению атома фтора в четвертое положение молекулы феосферида А. Для осуществления поставленной задачи на основе литературных данных был выбран фторирующий реагент - диэтиламиносератрифтормид (DAST), позволяющий эффективно замещать вторичную гидроксильную группу на атом фтора, минимально затрагивая третичную. Реакцию проводили при охлаждении в хлористом метиле. Методом колоночной хроматографии был выделен (2S,3S,4R)-4-фтор-3-гидрокси-6-метокси-3-метил-7-метилен-2-пентил-3,4,6,7-тетрагидропирано[2,3-с]-пиррол-5(2H)-он с выходом 64%. С помощью масс-спектрометрии было показано, что в реакционной смеси находились лишь следовые количества дифторпроизводного РРА. Также, соискателем на основе анализа двумерного ЯМР-эксперимента ROESY было показано, что при фторировании происходит инверсия конфигурации четвертого атома углерода в молекуле феосферида А. Автор справедливо утверждает, что, несмотря на изменение конфигурации, невозможно было судить о механизме реакции (S_N1 или S_N2), т.к. даже в случае образования карбокатионного интермедиата (S_N1) в данном конкретном случае возможно Вальденовское обращение.

На последнем этапе были произведены некоторые биохимические исследования. В частности, была проведена оценка цитотоксической активности всех синтезированных соединений. Показано, что все производные РРА проявили

заметную цитотоксическую активность, как правило, превосходящую активность РРА. Во многих случаях это превосходство выглядело весьма существенным. Более половины соединений обладают большей цитотоксической активностью, чем лекарственный препарат этопозид, а к веществам-лидерам следует отнести три соединения - (2S,3R,4S)-3-Гидрокси-6-метокси-3-метил-7-метилден-5-оксо-2-пентил-2,3,4,5,6,7-гексагидропирано[2,3-с]пиррол-4-ил-(1,3-бензотиазол-2-илтио)-ацетат (2.8), 3-Гидрокси-6-метокси-3-метил-7-метилден-2-пентил-4-пирролидин-1-ил-3,4,6,7-тетрагидропирано[2,3-с]пиррол-5-(2Н)-он (2.16) и 4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метокси-3-метил-7-метилден-2-пентил-3,4,6,7-тетрагидропирано[2,3-с]пиррол-5 (2Н)-он (2.25). Также было показано, что соединения 2.16 и 2.25, обладающие наиболее высокими противоопухолевыми эффектами, проявили низкую острую токсичность. И, наконец, было изучено преодоление множественной лекарственной устойчивости веществами 2.8, 2.16 и 2.25. По результатам исследований был сделан вывод, что указанные вещества являются перспективными для создания новых противоопухолевых препаратов, направленных на лечение химиорезистентных злокачественных новообразований.

Полученные на последних этапах работы результаты имеют *научную новизну и практическую значимость*.

А данные, полученные Захаренковой С. А. по результатам биохимических исследований, придают рецензируемой работе также *теоретическую значимость*.

В написании и построении диссертации прослеживается логичность и хорошее знание литературы. Литературные данные, приведенные в диссертации, отличаются большим объемом и разносторонностью. Соискатель в полной мере освещает литературу по выбранной теме.

Цели и задачи, поставленные в диссертации, полностью реализованы.

Достоверность результатов диссертационного исследования и *обоснованность сделанных соискателем выводов* обеспечивается использованием современных экспериментальных методов, а также современных химических теоретических представлений при интерпретации результатов,

включающих широкое и квалифицированное применение физико-химических методов анализа, таких как спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ИК-спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия

Работа прошла *апробацию*, её результаты доложены на 8 всероссийских и конференциях с международным участием, представлены в 3 публикациях в Molecules, Bioorganic and Medical Chemistry Letters, Mendeleev Communication (рецензируемые журналы, рекомендованы ВАК).

По диссертации можно сделать следующие *замечания*:

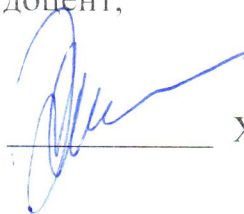
1. Текст диссертации перегружен экспериментальными данными.
2. В небольших количествах в диссертации присутствуют фактические ошибки и опечатки - стр. 32, рисунок 1.44 (в формуле препарата метотрексат вместо птеридинового фрагмента изображен нафталиновый); стр. 39, рисунки 1.59 и 1.60 (перепутаны названия кислот); стр.41, рисунок 1.67 и стр.44 схема 1.7 (вместо нитрогрупп изображены нитрозогруппы); стр.44, рисунок 1.72 (вместо амилнитрита изображен изогептилнитрит); стр.51, 69, 79 (в тексте вместо слова «дублет» употреблено слово «дуплет»); стр.51, рисунок 2.5 (вместо остатка 5-хлорпентановой кислоты изображен остаток 6-хлогексановой); стр. 65 (в тексте вместо «замещение мезилатной группы в соединении **2.17** на *пиррольную* группу» следовало писать «замещение мезилатной группы в соединении **2.17** на *пирролидиновую* группу»); стр. 70 (в тексте вместо «реакции 4-метансульфонатного производного РРА **2.17** с *пирролидинпиперидином* и *4-гидроксипиперидином*» следовало писать «реакции 4-метансульфонатного производного РРА **2.17** с *4-(пирролидин-1-ил)пиперидином* и *4-гидроксипиперидином*»)

Сделанные замечания не снижают общего хорошего впечатления от диссертационной работы Захаренковой Софьи Андреевны, которая выполнила важное и актуальное научное исследование в области медицинской химии и химии гетероциклических соединений.

Таким образом, диссертация Захаренковой Софьи Андреевны, представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук, **является научно-квалификационной работой**, в которой содержится **решение задачи**, существенной для органической химии: разработаны эффективные методы химической модификации природного противоопухолевого препарата феосферида А с целью синтеза новых перспективных лекарственных кандидатов.

Можно заключить, что диссертация Захаренковой Софьи Андреевны на тему «Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феосферида А как путь получения перспективных противоопухолевых соединений» удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утверждённом постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 11.09.2021), (п. 9-14), а ее автор – Захаренкова Софья Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Официальный оппонент,
доцент кафедры органической
химии федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(технический университет)», доцент,
кандидат химических наук
по специальности 02.00.03 –
органическая химия



Храмчихин Андрей Владимирович

Контактные данные:

ФИО: Храмчихин Андрей Владимирович

Почтовый адрес: 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Телефон: (812) 783-44-68; +7 (901) 300-25-01

e-mail: xram62@mail.ru

В ответ официального
опонента, присуждена
Захаренковой С.А.
24.03.2022

Подпись Храмчихина А.В. Удостоверяю
Начальник отдела кадров

Т.Ю. Прохорова