

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Захаренковой Софьи Андреевны  
«Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феоосфериды А как  
путь получения перспективных противоопухолевых соединений», представленной  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.4.3.  
Органическая химия

Онкологические заболевания являются одной из причин высокой смертности населения. Поэтому важно создание новых фармакологических субстанций для лечения этих заболеваний. Для получения противоопухолевых соединений может быть использован метод модификации природных биологически активных веществ. В связи с этим актуальна диссертационная работа Захаренковой Софьи Андреевны, посвященная получению перспективных противоопухолевых соединений путем введения фармакофорных группировок в молекулу природного феоосфериды А.

Целью работы является разработка методов введения в положение С(4) молекулы природного РРА фармакофорных группировок и получение таким образом новых производных этого соединения, а также оценка их противораковой активности. Задачи, поставленные автором диссертации, успешно решены.

Научная новизна проведенного Захаренковой С.А. диссертационного исследования и полученных в ходе его выполнения результатов заключается в том, что впервые систематически реализован подход к синтезу новых потенциальных противораковых субстанций на основе природного РРА путем введения в положение 4 его молекулы фармакофорных группировок, в результате чего синтезировано 20 новых производных РРА. На 10 линиях раковых клеток определена цитотоксическая активность синтезированных соединений. Выявлено 2 «вещества-лидера» (4-пирроло- и 4-диметиламинозамещенный РРА) для дальнейшего изучения в качестве наиболее перспективных противораковых субстанций.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке методик получения новых полусинтетических биологически активных веществ, которые по результатам определения цитотоксической активности, острой токсичности и лекарственной устойчивости относятся к перспективным противоопухолевым субстанциям, способным найти применение при лечении резистентных к химиотерапии онкологических заболеваний.

Поставленные задачи выполнены в полном объеме. Положения, выносимые на защиту, согласуются с выводами и полностью отражают суть исследования. Выводы соответствуют названию, цели и содержанию диссертационной работы.

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 3 статьях в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним, получен патент РФ на изобретение, а также доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях и отражены в 8 тезисах докладов. Автореферат диссертации Захаренковой С.А. написан по общепринятому плану, наглядно иллюстрирован рисунками. Замечания по оформлению автореферата отсутствуют. Автореферат хорошо отражает основное содержание работы.

По содержанию автореферата имеются некоторые вопросы и замечания:

1. Стр. 9. Почему в результате реакции хлорацетоксильного производного 2 с пирролидином (путь I) происходит замещение хлорацетоксильной группы с образованием соединения 13



(выход 12%), а не атома хлора с образованием 2-(пирролидин-1-ил)ацетатного производного? Было ли зафиксировано образование последнего?

2. Стр. 10. Содержание соединения **13** по пути II в реакционной смеси по данным ЯМР составляет 70%, однако было выделено в чистом виде методом ВЭЖХ только с выходом 27%. С чем это связано? Учитывая высокую противоопухолевую активность, стоило бы оптимизировать условия разделения и произвести подбор сорбентов и элюирующих систем.

3. Известно, что мезилаты и тозилаты, как уходящие группы, замещаются, в основном, по механизму SN2. Автор доказывает обращение конфигурации методом ЯМР при переходе от мезилата **14** до соединений **13,15-23**, однако стереохимия в схемах 5,6 и 7 не показана у C(4) атома.

Однако данные замечания не снижают достоинств работы в целом и не отражаются на ее общей высокой оценке.

#### Заключение

Таким образом, диссертационная работа Захаренковой Софьи Андреевны «Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феоосфериды A как путь получения перспективных противоопухолевых соединений», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в действующей редакции постановления Правительства Российской Федерации №426 от 20.03.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Старший научный сотрудник лаборатории  
медицинской химии

Института химии ФИЦ Коми ИИЦ

УрО РАН, к.х.н.

E-mail: : [sudarikov-dv@chemi.komisc.ru](mailto:sudarikov-dv@chemi.komisc.ru)

Тел. (8212)241045

 Судариков Денис Владимирович

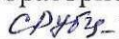
Директор Института химии ФИЦ

Коми ИИЦ УрО РАН, заведующая лабораторией

медицинской химии, д.х.н.

e-mail: [rubtsova-sa@chemi.komisc.ru](mailto:rubtsova-sa@chemi.komisc.ru)

тел.: +79128655258

 Рубцова Светлана Альбертовна

Россия, 167000, г. Сыктывкар,

ул. Первомайская, 48.

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (Институт химии ФИЦ Коми ИИЦ УрО РАН) – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (сокращенное наименование – ФИЦ Коми ИИЦ УрО РАН).

Подписи Рубцовой Светланы Альбертовны, Сударикова Дениса Владимировича  
заверяю:

Ученый секретарь, к.х.н.

 И.В. Ключкова

«18» марта 2022

