

Отзыв

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

Актуальность выполненной работы

Актуальность диссертационной работы Захаренковой С.А. определяется необходимостью создания новых противораковых препаратов. Особую значимость приобретают работы, включающие создание противоопухолевых препаратов на основе веществ, выделенных из природного сырья. В их ряду значительное место принадлежит феосфериду А, хиральному азотистому гетероциклическому соединению, выделенному из мицелия микроскопического гриба *Paraphoma* sp. 1.46. Весьма перспективным является ожидаемый синергетический эффект при введении фармакофорных заместителей в исходный феосферид А. В этой связи синтез новых производных феосферида А путем введения в него фармакофорных фрагментов и установление их противораковой активности составляют актуальную проблему органической химии.

Степень научной новизны диссертационной работы

При ознакомлении с текстом автореферата можно отметить высокий уровень научной новизны диссертации Захаренковой С.А., что определяется созданием новых функционально замещенных производных феосферида А. Молекула феосферида А, содержащая несколько функциональных групп, может быть модифицирована по нескольким реакционным центрам. Производные феосферида А, полученные ранее по азотсодержащему циклу с участием группы N-ОСН₃ и экзоциклической двойной связи, проявляют, как оказалось, более низкую цитотоксическую активность по сравнению с немодифицированным феосферидом А.

В этой связи Захаренкова С.А. из двух гидроксильных групп в молекуле феосферида А с целью синтеза новых производных выбрала НО-группу у атома углерода С⁴. Химизм превращений с участием НО-группы у атома углерода С⁴ предполагает замещение протона гидроксильной группы на хлорангидриды кислот, что и было реализовано автором на примере реакций с хлорангидридами монохлоруксусной и δ-хлорвалериановой кислот, а также с хлорангидридом метансульфоновой кислоты. Лишь в случае диэтиламиносератрифторида происходит полное замещение гидроксильной группы и введение фтора в положение С⁴ феосферида А.

Дальнейшая модификация хлорацетоксильного производного феосферида А включала реакции замещения хлора в хлорацетоксильном заместителе в реакциях с 2-меркаптобензоксазолом, 2-

меркаптобензимидазолом и 2-меркаптобензотиазолом, перспективность которых очевидна, поскольку они являются строительными блоками при получении лекарственных субстанций, обладающих противораковой активностью. В развитие этого научного направления в молекулу феосфериды А введены различные по структуре S-азагетероциклические фрагменты в реакциях с азотсодержащими циклическими тиолами, а именно с пяти- и шестичленными циклическими тиолами, имеющими в гетероцикле различное число атомов азота и включающие ди-, три- и тетразольные, пиридиновые и пиримидиновые кольца.

4-Метансульфонатное производное феосфериды А, полученное при обработке метансульфохлоридом, модифицировано замещением мезилатной группы под действием пирролидина, циклических вторичных аминов (пирролидинпиперидина и 4-гидроксипиперидина), вторичных алифатических аминов (диметиламина и диэтиламина), первичных аминов (метиламина, 2-аминоэтанола, 4-амино-1-бутанола, аллиламина и бензиламина). Эти реакции привели к широкому ряду новых 4-аминопроизводных феосфериды А.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость для науки полученных результатов состоит в том, что в работе Захаренковой С.А. показано преимущество тонкого органического синтеза при разработке высокоэффективных методов введения фармакофорных заместителей различного строения в молекулу феосфериды А. Синтезировано 20 новых производных феосфериды А. Высокой цитотоксической активностью по сравнению с цитотоксичностью исходного феосфериды А проявляют его производные, содержащие у атома C^4 аминогруппы открытого и циклического строения, показана зависимость противоопухолевой активности от состава и строения фармакофорных группировок.

Значимость для практики полученных результатов заключается в разработке эффективных методов синтеза новых биологически активных препаратов на основе феосфериды А, перспективных противоопухолевых субстанций.

Язык и стиль автореферата

Автореферат написан литературным языком, полученные научные результаты изложены логично и последовательно. Изложение материала удачно вводит читателя в проблему синтеза новых производных феосфериды А. Можно отметить хорошее оформление автореферата.

Замечания по диссертационной работе

1) Несмотря на то, что в целом автореферат оформлен на хорошем уровне, графическое изображение гетероциклических соединений на схемах

реакций воспринимается не всегда понятно. Например, изображение метильного заместителя во фрагменте N-O-CH₃ в виде линии N-O- плохо воспринимается.

2) Следовало привести формулу диэтиламиносератрифторида на схеме 8.

3) В автореферате не следовало использовать англоязычные выражения, например, такие как DAST (1.5 equiv.) (страница 12).

Следует отметить, что высказанные замечания принципиального характера не имеют, а относятся к форме и способам представления материала.

Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертации

По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности научных результатов и выводов диссертация Захаренковой С.А. соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации согласно п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020).

Рецензируемая научно-квалификационная работа содержит решение важных теоретических и прикладных задач в области синтеза, изучения строения и свойств новых противоопухолевых препаратов на основе природных гетероциклических соединений, имеющих существенное значение для органической химии. Считаю, что автор диссертационной работы Захаренкова Софья Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Профессор кафедры высокомолекулярных
и элементоорганических соединений
Химического института им. А.М. Бутлерова
Казанского (Приволжского) федерального
университета, доктор химических наук,
профессор
«18» марта 2021 г.

Низамов Ильяс Саидович

Адрес: ул. Кремлевская, 18,
Казань, 420008, Казанский
(Приволжский) федеральный университет,
телефон рабочий: 8(843)2926925
телефон мобильный: 89272476074
E-mail: isnizamov@mail.ru

