

О Т З Ы В

на автореферат диссертационной работы

Захаренковой Софьи Андреевны

«ВВЕДЕНИЕ ФАРМАКОФОРНЫХ ГРУППИРОВОК В МОЛЕКУЛУ ПРИРОДНОГО ФЕОСФЕРИДА А КАК ПУТЬ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ»

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3 – органическая химия

Работа Захаренковой С.А. посвящена **актуальному** вопросу развития методов синтеза новых лекарственных субстанций путем модификации природных биологически активных соединений. Объектом химической модификации в данной работе был взят феосферид А (РРА), бициклическое соединение природного происхождения, выделенное относительно недавно из экстрактов некоторых грибов и обладающее цитотоксической активностью.

Наличие нескольких потенциальных реакционных центров в молекуле феосферид А и достаточная стабильность циклической структуры позволили определить **цели и задачи** данного исследования, которые заключаются в разработке методов получения новых производных этого соединения путем введения в положение С(4) молекулы природного РРА фармакофорных групп и оценке противоопухолевой активности новых соединений.

Для достижения поставленной цели в работе решались **задачи** синтетического характера: проведение этерификации РРА с участием гидроксильной группы при атоме С(4) под действием хлорацетил- и δ -хлорвалерилхлоридов; осуществление реакций замещения хлора в δ -хлорацетилоксипроизводном РРА при взаимодействии с меркаптогетероциклическими соединениями; синтез С(4)-аминопроизводных РРА при действии первичных и вторичных (в том числе циклических) аминов различного строения на 4-метансульфонатное производное РРА; 4. осуществление реакции РРА с диэтиламиносульфотрифторидом (DAST) для получения 4-фторпроизводного РРА.

В биологическом плане **цели** исследования заключались в определении цитотоксической активности полученных 4-замещенных РРА на 10 линиях раковых

клеток; исследовании антипролиферативных эффектов на клетках с фенотипом множественной лекарственной устойчивости и определении класса опасности некоторых полученных наиболее перспективных производных РРА.

Необходимо отметить **научную новизну** исследования, которая заключается во впервые осуществленном систематическом подходе к поиску новых потенциальных физиологически активных соединений на основе природного РРА путем введения в положение 4 его молекулы фармакофорных группировок, в результате чего синтезировано 20 новых производных РРА.

Интересным и важным результатом работы биологического характера является повышение цитотоксической активности синтезированных соединений по сравнению с исходным РРА и контрольным, используемым в медицинской практике, этопозидом. Выявлено 2 «вещества-лидера» (4-пирроло- и 4-диметиламинозамещенный РРА) для дальнейшего изучения в качестве наиболее перспективных противораковых субстанций. Полученные результаты защищены патентом РФ.

Работа является пионерской в систематическом изучении синтеза 4-фармакофорно-замещенных природного соединения феосфериды А (РРА) и исследовании цитотоксической активности полученных новых производных РРА.

Строение новых соединений подтверждено с привлечением современных спектральных и аналитических методов: ИК и ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , в том числе с применением двумерных экспериментов. Состав соединений подтвержден методом масс-спектрометрии. Определение биологической активности выполнено по стандартизованным методикам при сопоставлении со свойствами контрольных веществ.

На основании анализа материала, изложенного в автореферате и публикациях можно сделать заключение, что **цели и задачи** работы, сформулированные в постановочной части, успешно **выполнены**.

Основные результаты исследования опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых научных журналах, защищены патентом РФ и представлены на 8 конференциях различного уровня.

Принципиальных недостатков в оформлении автореферата не найдено, замечены лишь незначительные стилистические ошибки.

В качестве пожелания для дальнейшего развития работы хотелось бы предложить фосфорилирование РРА путем мягкого присоединения силиловых эфиров РН кислот по Михаэлю-Пудовику по экзоциклической $C=C$ связи с дальнейшим изучением биологических свойств образующихся соединений.

Таким образом, диссертационное исследование “Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феосфериды А как путь получения перспективных противоопухолевых соединений” представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу и полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), а ее автор Захаренкова Софья Андреевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - органическая химия.

Рагулин Валерий Владимирович

19. 03. 2022 г.

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 (1.4.3) – органическая химия

Главный научный сотрудник Федерального государственного Бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ РАН (ИФАВ РАН)

Адрес: 142432, г.Черноголовка Московской обл., Северный пр., д. 1.

Телефон (факс): +7-496-524-26-50

Телефон: +7-926-156-47-27

E-mail: rvalery@dio.ru



Подпись гл. н. с., д. х. н. Рагулина В.В. удостоверяю,

И.о. директора ИФАВ РАН, д.х.н., профессор

С.А. Лермонтов