ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу **Александра Сергеевича Филимонова** «Дизайн и синтез производных усниновой кислоты в качестве ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2, ферментов репарации ДНК человека», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская химия

Актуальность диссертационной работы

Модификация природных соединений с целью создания новых лекарственных средств с комплексом ценных для медицины свойств для лечения и профилактики социально значимых заболеваний является одной из важнейших задач современной органической и медицинской химии. Многие успешные лекарства были получены из природных соединений или их создание было инициировано ими. По последним оценкам, 47.3% всех лекарств на мировом фармацевтическом рынке приходится на долю либо природных соединений, либо их полусинтетических производных, причем они составляют 60% препаратов, используемых в химиотерапии рака. Начиная с 2010 года стало активно развиваться новое направление поиска противораковых лекарственных препаратов – синтез ингибиторов ферментов репарации ДНК человека. Механизм действия многих противораковых лекарственных средств (в том числе ингибиторов топоизомераз) связан с повреждением ДНК (одно- и двуцепочечные разрывы), которое является одним из апоптогенных сигналов, активирующих белок p53, который запускает цепь событий, ведущих к апоптозу клетки (кстати, как раковой, так и здоровой). Не вдаваясь в подробности, отметим, что ферменты репарации ДНК ликвидируют повреждения ДНК, вызванные в первую очередь ингибиторами топоизомераз, и одним из ключевых ферментов репарации ДНК является тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1). Таким образом, Tdp1 противодействует противораковым препаратам класса ингибиторов топоизомераз, является вероятной причиной резистентности некоторых видов рака и, следовательно, представляет собой привлекательную лекарственную мишень. Последние 10 лет соединения, направленные на эту мишень, то есть ингибиторы Tdp1, успешно разрабатываются коллективами лабораторий физиологически активных веществ НИОХ СО РАН (Н.Ф.Салахутдинов, О.А.Лузина) и химической биологии и фундаментальной медицины ИХБФМ СО РАН (О.И.Лаврик). Именно они впервые в мире продемонстрировали, что вторичный метаболит лишайников усниновая кислота представляет собой перспективную платформу для создания ингибиторов фермента Tdp1, работающих в наномолярном диапазоне концентраций. Поэтому диссертационная работа А.С.Филимонова, посвященная развитию этого направления разработки новых противораковых лекарственных средств, **является актуальной**.

Цель диссертационной работы

Синтез новых производных усниновой кислоты в качестве потенциальных ингибиторов ферментов репарации ДНК человека Tdp1 и Tdp2 и изучение влияния структурных модификаций на ингибирующую активность и цитотоксичность получаемых производных.

Задачи диссертационной работы

– С учётом литературных данных о реакционной способности усниновой кислоты и её производных, а также на основе анализа тематической литературы по ингибиторам Tdp1 и Tdp2 разработать дизайн новых производных усниновой кислоты – аналогов известных ингибиторов Tdp1 и потенциальных ингибиторов Tdp1 и/или Tdp2.

– Разработать подходы к синтезу новых производных усниновой кислоты и осуществить их синтез.

– Осуществить анализ данных по ингибирующей активности в отношении Tdp1 и Tdp2, а также цитотоксичности новых производных усниновой кислоты.

Структура диссертационной работы и её содержание

Диссертационная работа изложена на 158 страницах машинописного текста, включает 31 таблицу, 14 рисунков, 86 схем и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения, списка цитируемой литературы из 139 наименований и 9 приложений.

Первая глава представляет собой обзор литературы, посвященный методам модификации усниновой кислоты по трем её реакционным фрагментам – ацетильная группа кольца А, гидроксильные группы кольца А и трикетонная система кольца С. Анализировать литературу об усниновой кислоте, известной более 100 лет (усниновая кислота впервые выделена из лишайников в первой половине XIX века), особенно после прекрасного обзора Д.Н.Соколова и др. [Успехи химии, **2012**, 81б 747-768], задача достаточно трудная, однако диссертант с ней справился (публикации после 2012 года занимают 57% лит. обзора). На основании анализа литературных данных делается вывод о большом разнообразии региоселективных химических трансформаций по разным реакционным центрам, которым может быть подвергнута усниновая кислота. Вывод не нов, но справедлив.

Вторая глава, которая почему-то названа третьей, посвящена обсуждению собственных результатов и состоит из девяти разделов.

Первый раздел представляет собой ещё один литературный обзор, который посвящен уже ингибиторам тирозил-ДНК фосфодиэстеразы (Tdp1 и 2). Из этого обзора мы узнаём, что у диссертационной работы А.С.Филимонова есть внушительный научный задел – упомянутые выше научные коллективы, химическую часть которых возглавляют Н.Ф.Салахутдинов и О.А.Лузина (научный руководитель диссертанта) опубликовали 7 статей, посвященных разработке принципиально новых ингибиторов Tdp1 на платформе усниновой кислоты. Ими были выявлены направления модификации усниновой кислоты, которые привели к производным, ингибирующим действие фермента Tdp1 в диапазоне значений IC_{50} 0.03–0.16 μM. Это ацетильная группа цикла А, функционализация которой привела к гидразонотиазольному производному **2a** (IC_{50} = 0.026 μM), и ацетильная и гидроксильная группы цикла С, функционализация которых привела к енаминовому производному **3** (IC_{50} = 0.16 μM). Именно эти производные (+)-усниновой кислоты диссертант определил в качестве *базовых соединений диссертации* и решил искать более эффективные ингибиторы фермента Tdp1 среди их аналогов. Кстати, забегая вперед, оппонент отмечает, что А.С.Филимонов принимал непосредственное участие в синтезе большой серии производных (+)- и (-)-энантиомеров усниновой кислоты, в которых к циклу А был аннелирован фурановый цикл, функционализированный различными монотерпенами (цитраль, цитронеллаль, миртеналь, камфоленовый и перилловый альдегиды). Соединения–лидеры этой серии ингибировали действие фермента Tdp1 в диапазоне значений IC_{50} 0.33–1.20 μM. Эти отличные результаты, опубликованные в [Bioorg. Med. Chem. **2018**, 26, 4470–4480; Planta Med. **2019**, 85, 103–111], прекрасно вписались бы в диссертационную работу А.С.Филимонова, но… по каким-то причинам вписаны не были.

Во **втором разделе** описан синтез тиазольных производных (+)-усниновой кислоты, функционализированных амидным или карбамидным фрагментом. Имея в виду, что базовое соединение диссертации **2a** высокотоксично, диссертант планировал, заменив гидразонный фрагмент соединения **2a** на амидный или карбамидный, снизить цитотоксичность, сохранив высокую ингибирующую активность в отношении фермента Tdp1. Попытка оказалась неудачной. Цитотоксичность изменилась незначительно, а ингибирующая активность ухудшилась на порядок.

В **третьем разделе** описан синтез аналогов базового соединения диссертации **2a** с различными заместителями у атома углерода гидразонного фрагмента. Обширная библиотека аналогов (64 соединения) была получена реакцией (+)- и (-)-14-бромусниновой кислоты с большой серией тиосемикарбазонов, при синтезе которых было использовано три больших

группы альдегидов. Первая группа включала в себя гетероароматические альдегиды, содержащие один или два гетероатома – альдегиды на основе пиридина, тиофена, фурана, пиррола, имидазола и индола. Вторая группа включала в себя ароматические альдегиды, содержащие протяженный заместитель, связанный с бензольным кольцом через метиленовую группу. Третья группа была составлена из монотерпеновых альдегидов (цитраль, (±)-цитронеллаль, цитронеллаль гидрат, (+)-перилловый альдегид, (-)-миртеналь, (+)-вербенон, (+)-камфора). В результате скрининга были выявлены соединения–лидеры, чья ингибирующая активность в отношении фермента Tdp1 (IC_{50} = 0.010–0.016 μM) превышала ингибирующую активность базового соединения **2a** (IC_{50} = 0.026 μM). Это были гидразонотиазольные производные с цитральным (**150a**) и цитронеллальным (**150b**) фрагментами. Соединения лидеры **150a** и **150b** оказались слаботоксичными в отношении раковых клеток HeLa и усиливали цитотоксическое действие противоракового препарата класса ингибиторов топоизомеразы I топотекана в 2–7 раз.

В **четвертом разделе** описан синтез серии новых енаминовых производных (+)-усниновой кислоты по атому С-2. Поскольку замена ароматического заместителя (*пара*-бромфенил) у атома углерода гидразонного фрагмента базового соединения диссертации **2a** на монотерпеновый привела к увеличению ингибирующей активности в отношении фермента Tdp1, диссертант применил этот же подход для увеличения активности второго базового соединения диссертации **3** – енаминового производного по атому С-2. С этой целью (+)-усниновая кислота была вовлечена в реакцию с серией аминов ряда монотерпеноидов – цитронеллиламином, гераниламином, нопиламином, миртениламином и периламином. Реакция в этиловом спирте протекала региоселективно по карбонильной группе С-11. Полученные енамины **152a-e** с терпеновым фрагментом показали такую же ингибирующую активность в отношении фермента Tdp1, как и базовое соединение диссертации **3**. Удаление терпенового фрагмента от С-2 енаминовой группы с помощью бутилкарбоксильного линкера привело к уменьшению величины IC_{50} на несколько порядков.

В **пятом разделе** описано изучение реакции (+)-усниновой кислоты и её некоторых производных с аммиаком. Как понимает оппонент, диссертант ставил своей целью снизить цитотоксичность базового соединения **2a** за счет введения в кольцо С енаминового заместителя, то есть совместить структуру **2a** и структуру **3**. Реакцией гидразонотиазола **2a** с аммиаком такой гибрид **157** был получен, но это привело к увеличению величины IC_{50} в 9 раз. Тогда диссертант решил «организовать» енаминовый фрагмент при атоме С-1, попытавшись добиться региоселективного аминирования (+)-усниновой кислоты по карбонильной группе С-1. И он этого добился, проведя аминирование (+)-усниновой кислоты 125 эквивалентом водного аммиака при охлаждении до +9°С. Здесь было бы разумно определить ингибирующую способность полученного с выходом 90% гибрида **156** и сравнить её с активностью (вернее с её отсутствием) исходной (+)-усниновой кислоты, что, увы, сделано не было. К сожалению, аминирование водным аммиаком в этих же подобранных условиях базового соединения **2a** прошло региоселективно по ацетильной группе С-11. Тогда диссертант решил проверить, возможно ли варьировать направление реакции аминирования с помощью подобранных им условий, если аннелировать в положение С6–С7 (+)-усниновой кислоты фурановый цикл. И оказалось, что да, возможно! Фурановое производное (+)-усниновой кислоты **99** в реакции с 12,5 эквивалентом водного аммиака при кипячении региоселективно аминировалось по ацетильной группе С-11, а в реакции с 125 эквивалентами водного аммиака при охлаждении региоселективно аминировалось по карбонильной группе С-1. Более того, эта закономерность наблюдалась и для фуранонового производного (+)-усниновой кислоты **100a**, у которого фурановое кольцо содержало *мета*-бромстирольный заместитель. Спрашивается в задаче – как это диссертант сообразил проверить работоспособность обнаруженного им способа варьировать региоселективность аминирования именно на фурановых производных **99** и **100a**? Да очень просто! Они были им уже синтезированы, изучены и опубликованы ранее в числе большой серии фурановых производных (+)-усниновой кислоты [Bioorg. Med. Chem. **2018**, 26, 4470–4480]. Выше оппонент уже недоумевал, почему этот большой пласт интересных

результатов не был включен в диссертацию. Что же касается рассматриваемого пятого раздела, то он, несмотря на очень значимый результат о варьировании региоселективности аминирования, оставляет впечатление фрагментарности и незаконченности. Не хватает сведений о том, как повлияло аминирование ацетильной группы С-11 и карбонильной группы С-1 на способность фурановых производных (+)-усниновой кислоты ингибировать фермент Tdp1. Для этого следовало определить IC_{50} соединений **158–161** и сравнить их со своими же данными для соединений **5** и **6d-e** (нумерация из [Bioorg. Med. Chem. **2018**, 26, 4470–4480]).

В **шестом разделе** описан синтез производных (+)-усниновой кислоты с гидразонотиазольным фрагментом у кольца А и енаминовым фрагментом у атома С-2. Как и предполагал диссертант, соединениями–лидерами оказались производные с ди-*трет*-бутилфенильным фрагментом в енаминовом заместителе.

Далее диссертант переходит к поиску производных усниновой кислоты, которые бы ингибировали одновременно ферменты Tdp1 и Tdp2, и, основываясь на литературных данных, ищет их среди продуктов замещения брома в (+)-бромусниновой кислоте на сульфиды, сульфоксиды и сульфоны с разнообразными азотсодержащими гетероциклами. Этому посвящен **седьмой раздел**. Сначала реакцией (+)-бромусниновой кислоты с тиолятами получали сульфиды, которые окисляли водной перекисью водорода при катализе ванадилацетилацетонатом до сульфоксидов, полученных в виде смеси диастереомеров. Затем сульфоксиды окисляли избытком *мета*-хлорнадбензойной кислоты до сульфонов. В результате была синтезирована большая серия производных (+)-усниновой кислоты, содержащих сульфидные, сульфоксидные и сульфонные группировки с азотсодержащими гетероциклами. К сожалению, ожидания блестящей ингибирующей активности в отношении ферментов Tdp1 и Tdp2 не оправдались, но всё равно, сульфиды ингибировали Tdp1 в интервале значений IC_{50} 0.33–19.6 μM сульфоксиды – 1.4–25 μM, сульфоны – 2–21 μM. И это вполне приличные результаты. В отношении фермента Tdp2 все синтезированные серосодержащие соединения оказались неактивны.

В **восьмом разделе** описано аннелирование пиразольного цикла к кольцу С гидразонотиазолов **2a** и **148f**, ранее показавших хорошую ингибирующую активность (IC_{50} = 0.026 μM, 0.088 μM) в отношении фермента Tdp1. Аннелирование проводили реакцией гидразонотиазолов **2a** и **148f** с гидрохлоридами двух непонятно по какому принципу выбранных ароматических гидразинов. Ингибирующая активность полученных продуктов **168**, **169** (IC_{50} = 0.3–0.5 μM) была в 10 раз ниже ингибирующей активности исходных соединений.

Девятый раздел посвящен выявлению производных (+)- и (-)-энантиомеров усниновой кислоты, ингибирующих как фермент Tdp1, так и фермент Tdp2. К сожалению, содержание таблицы 12 (стр. 83) не дает полного представления о полученных результатах, так как содержит только итоговую выборку из полученного массива данных. А именно, из табл. 12 следует, что диссертантом синтезировано 4 неизвестных ранее гидразонотиазольных производных обоих энантиомеров усниновой кислоты **148p** и **149i** с высокой ингибирующей активностью (IC_{50} = 0.026, 0.080 μM) в отношении Tdp1 и с достаточно хорошей активностью (величины IC_{50} у (-)-**148p** и (-)-**149i** энантиомеров равны 6 и 9 μM) в отношении Tdp2. Это отличный результат, так как в этом месте, впервые в диссертационной работе и, по мнению оппонента, впервые в мире обнаружено, как сильно влияет на ингибирующую способность гидразонотиазольных производных усниновой кислоты конфигурация атома С-9b! В отличии от (+)-**148m,p** энантиомеров, (-)-**148m,p** энантиомеры ингибируют фермент Tdp2 при весьма низких значениях IC_{50} = 6 μM и 8 μM. Однако интересно, а какова же ингибирующая активность в отношении фермента Tdp2 у (+)-энантиомеров **148f,g**; **149a,b**; **150a,b**, которые были лидерами ранее, в табл. 3 (стр. 63), и показали высокую ингибирующую активность в отношении Tdp1 (IC_{50} = 0.01–0.09 μM) ? Следовало привести их значения IC_{50} в отношении фермента Tdp2 в этом же месте диссертационной работы, то есть в табл. 12 (стр. 83).

Четвертая глава диссертационной работы, которая на самом деле должна быть второй по счёту, представляет собой экспериментальную часть и содержит сведения о методиках синтеза

и характеристиках полученных соединений. Оппонент особо отмечает тщательность написания синтетической части главы и, в первую очередь, приписание в спектрах ЯМР хим. сдвигов всех ядер. Очень помогает рассмотрению данных спектров ЯМР наличие в экспериментальной главе структурных формул описываемых соединений с нумерацией всех атомов.

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы

Синтезировано 118 неизвестных ранее производных (+)- и (-)-энантиомеров усниновой кислоты, среди которых большая серия гидразонотиазольных производных (+)- и (-)-энантиомеров усниновой кислоты с азотсодержащими гетероарильными, протяженными ароматическими и терпеновыми группировками в карбазонном фрагменте; серия тиазольных производных (+)-усниновой кислоты с амидным или карбамидным заместителем в тиазольном кольце; новая серия енаминов (+)-усниновой кислоты в положении С-2 с разнообразными терпеновыми заместителями непосредственно у атома азота или в удалении от него сложноэфирным линкером; новая большая серия сульфидных, сульфоксидных, сульфоновых производных (+)-усниновой кислоты по ацетильной группе С-13 с разнообразными ароматическими и азотсодержащими гетероароматическими циклами у атома серы; серия гидразонотиазольных производных (+)-усниновой кислоты с замещенным пиразольным циклом, аннелированным к кольцу С.

Подобраны условия региоселективного аминирования (+)-усниновой кислоты в положения С-1 или С-11 и впервые синтезированы 1-аминопроизводные (+)-усниновой кислоты.

Среди синтезированных производных усниновой кислоты выявлены низкотоксичные соединения-лидеры, ингибирующие с высокой эффективностью (величины IC_{50} в наномолярном или микромолярном диапазоне) фермент репарации ДНК человека тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1). Это гидразонотиазольные производные (+)-усниновой кислоты **148p**, **149i**, **150a**, **150b** и сульфидные производные (+)-усниновой кислоты **163g,h** с замещенным бензимидазольным циклом у атома серы. Впервые обнаружена зависимость ингибирующей активности гидразонотиазольных производных усниновой кислоты от конфигурации атома С-9b. Так, гидразонотиазольные производные **148p**, **149i** (+)-усниновой кислоты ингибируют фермент Tdp1 при значениях IC_{50} 0.03–0.08 μM, а фермент Tdp2 – при значениях $IC_{50} > 50$ μM, тогда как гидразонотиазольные производные **148p**, **149i** (-)-усниновой кислоты ингибируют фермент Tdp2 уже при значениях IC_{50} 6 и 9 μM.

Соответствие диссертационной работы заявленной специальности

Тема и содержание диссертационной работы А.С.Филимонова соответствует заявленной специальности 1.4.3. – Органическая химия. В ходе выполнения диссертационной работы А.С.Филимонов разработал новые методы синтеза, синтезировал и охарактеризовал неизвестные ранее соединения, определил их биологическую активность, что соответствует пункту 1 «Выделение и очистка новых соединений», пункту 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», пункту 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», пункту 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство» паспорта специальности 1.4.3. – Органическая химия ВАК Министерства образования и науки РФ. Отрасль науки – химические науки.

Тема и содержание диссертационной работы А.С.Филимонова соответствует заявленной специальности 1.4.16. – Медицинская химия. В ходе выполнения диссертационной работы А.С.Филимонов разработал новые методы синтеза, синтезировал и охарактеризовал неизвестные ранее соединения, определил их биологическую активность, установил соотношение «структура-активность» синтезированных соединений, что соответствует пункту 1 «Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров – потенциальных физиологически активных веществ», пункту 3 «Оптимизация структуры соединения-лидера с целью повышения его активности и селективности», пункту 5 «Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени», пункту 6 «Биологическое и

физиологическое (in vitro, in vivo) тестирование сконструированных и синтезированных соединений» паспорта специальности 1.4.16 – Медицинская химия ВАК Министерства образования и науки РФ, отрасли науки – химические, биологические, медицинские.

Замечания по диссертационной работе

1) На стр. 6 диссертации написано, что «разработана **новая эффективная** методика синтеза гидразонотиазолов на основе усниновой кислоты, позволяющая без использования колоночной хроматографии получать целевые продукты с **высокими выходами** и чистотой более 95%». Оппонент отмечает, что синтез гидразонотиазольных производных (+)-усниновой кислоты описан в [Eur J Med Chem **2019**, 161, 581-593], где они были получены с выходами 66–95%. «Новизна», которую диссертант внес в опубликованную методику заключается в отказе от промывки реакционной смеси бикарбонатом соды для удаления образующейся бромистоводородной кислоты и отказе от хроматографирования сырого продукта на силикагеле. Отказаться от очистки реакционной смеси – это «новизна» весьма сомнительного свойства. Однако, как это ни странно, данные HRMS в экспериментальной части свидетельствуют о высокой чистоте синтезированных гидразонотиазольных производных (+)-усниновой кислоты **148**, **149**, **150**. Что касается эффективности, то достигнутые диссертантом выходы не так уж и высоки. Продукты **148** с гетероарильным заместителем в гидразонном фрагменте получены с выходами 21–88%, продукты **149** с протяженным ароматическим заместителем – 77–97%, продукты **150** с терпеновым заместителем – 82-91%. То есть в среднем, выходы, полученные диссертантом, ниже выходов, опубликованных в [Eur J Med Chem **2019**, 161, 581-593]. Кстати, масс-спектрометрия высокого разрешения обозначается не как в экспериментальной части диссертации HRM***C***, а как HRM***S*** (High Resolution Mass-Spectrometry).

2) Такие важные сведения, как значения IC_{50} для синтезированных соединений, да ещё для обоих энантиомеров (!) следовало привести в главе «Обсуждение результатов», а не прятать в приложениях №№ 3–5 на задворках диссертации (стр. 150–154), до которых нормальный читатель никогда не доберется. Так, значения IC_{50} в приложениях №№ 3,4 должны были быть приведены в табл. 3 (стр. 63) и табл. 12 (стр. 83), а значения IC_{50} в приложении № 5 должны были быть приведены в табл. 3 (стр. 63). По крайней мере, на стр. 63 и 83 следовало написать, что полный список значений IC_{50} находится в приложениях №№ 3–5.

3) Порядок описания синтезированных оптически активных природных соединений требует приведения в экспериментальной части углов оптического вращения. Поэтому, несмотря на то, что проведенные в диссертационной работе химические превращения не затрагивали хиральный центр усниновой кислоты C-9b, в экспериментальной части следовало привести величины удельного оптического вращения. По крайней мере, их надо было привести для соединений **148** и **149**, полученных как из (+)-, так и из (-)-усниновых кислот. Кстати, об энантиомерах усниновой кислоты и терминологии. Энантиомеры усниновой кислоты различаются не **конфигурацией** метильной группы при атоме C-9b, как написано на стр. 11, а конфигурацией атома C-9b. А метильные группы при атоме C-9b различаются **ориентацией** – α-ориентация у (+)-энантиомера и β-ориентация у (-)-энантиомера.

4) Непонятно, с каким перилловым альдегидом работал диссертант. На схемах 71 (стр. 60), 72 (стр. 62), 73 (стр. 64), 74 (стр. 65) изображен тиосемикарбазон **147e**, полученный из (*R*)-периллового альдегида, однако на схеме 1, опубликованной в [J. Nat. Prod. 2020, 83 (8), 2320-2329], изображен его (*S*)-энантиомер.

5) Согласно публикации в [J. Nat. Prod. 2020, 83 (8), 2320-2329], при синтезе тиосемикарбазона **7h** использовалась (+)-камфора, однако в диссертации на схемах 71 (стр. 60) и 72 (стр. 62) изображена (-)-камфора.

6) На схемах 71 (стр. 60), 72 (стр. 62) диссертации следовало изобразить (1*R*,5*R*)-(+)-вербенон, с которым, согласно статье в [J. Nat. Prod. 2020, 83 (8), 2320-2329], работал диссертант, а не его рацемическую структуру.

7) Назвать **эффективными** соединения, ингибирующие фермент Tdp2 в интервале значений IC_{50} 138–380 μM (автореф., стр. 19), по меньшей мере нелепо.

8) Диссертация изобилует ошибками в нумерации соединений: **(а)** на схемах 70 (стр. 59) и 71 (стр. 60) одни и те же тиосемикарбазоны имеют разные номера – **144** на схеме 70, который далее нигде не встречается и **145** на схеме 71; **(б)** соединения, пронумерованные на стр. 65-66 как **154a-e**, на стр. 111-112 имеют номера **137a-e**; **(в)** на стр. 121 сульфиды **163c** и **163l** пронумерованы как **127c** и **127l**, а сульфоксиды **164c** и **164l** пронумерованы как **128c** и **128l**; **(г)** на стр. 65 и в табл. 4 (стр. 66) соединения **151a-e** пронумерованы как **152a-e**; эта же ошибка на стр. 13 автореферата; **(д)** в методике синтеза соединений **168a,b** и **169a,b** (стр. 127) вместо номеров гидразонотиазолов **2a** и **(+)-148f** со схемы 86 (стр. 81) напечатаны номера **120a** и **120b** со схемы 63 (стр. 46).

9) На схеме 67 (стр. 55) неправильно нарисована формула *N*-ацилтиомочевины **142**. Аналогичная ошибка на схеме 11 автореферата (стр. 8).

10) В экспериментальной части отсутствует описание соединения **153** и не указано, был куплен или синтезирован хиральный лиганд **166** для окисления сульфидов **163** до сульфоксидов **164**.

11) Вряд ли можно назвать препаративным синтез, приводящий к целевым продуктам с выходами 35-45% (стр. 80, 81).

12) В оглавлении диссертации после первой главы следует сразу же третья.

13) В автореферате отсутствуют сведения об опубликованных тезисах докладов.

Сделанные замечания не затрагивают сущности диссертационной работы, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и никоим образом не влияют на высокую оценку рецензируемой работы оппонентом.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений. Строение и структура всех синтезированных соединений установлены методами спектроскопии ЯМР, а в ряде принципиальных случаев монокристальным методом РСА. Чистота всех впервые синтезированных соединений подтверждена данными масс-спектрометрии высокого разрешения.

Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

Результаты диссертационной работы докладывались на следующих конференциях: «АПОХ-2018», МОБИ-ХимФарма2018; Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2018»; Научной конференции, посвященной 55-летию ТИБОХ ДВО РАН и 90-летию со дня рождения его основателя академика Г.Б. Елякова; «МедХим-Россия 2019»; Первой всероссийской школе по медицинской химии для молодых ученых; 7th IECMC; «СТОС-2022»; «МедХим-Россия 2021»; «Синтетическая биология и биофармацевтика – 2022»; VII Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 50-летию академической науки на Урале «Техническая химия»; «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» 2023; Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» 2023; «АПОХ-2024».

По теме диссертационной работы опубликованы 7 статей в рецензируемых научных журналах, из них 6 статей в журналах уровня Q1 и Q2 (J. Nat. Comp., Biochemistry, Int. J. Mol. Sci., Molecules, Genes, Molbank).

Автореферат и публикации полно и правильно отражают содержание диссертационной работы.

Заключение

В целом, диссертационная работа **Александра Сергеевича Филимонова** является актуальной, цельной, законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение важнейшей задачи органической и медицинской химии – синтез новых биологически активных соединений. Работа выполнена на высоком профессиональном уровне. Цель работы достигнута, соответствующие ей задачи полностью выполнены. Полученные в диссертации фундаментальные и практически ориентированные результаты представляют важность для развития органической и медицинской химии, они изложены чётко и ясно. Сделанные заключения обоснованы и подтверждены полученными экспериментальными данными. Диссертация написана хорошим научным языком и красиво оформлена.

По актуальности, новизне и научной значимости полученных результатов и по другим критериям диссертационная работа удовлетворяет требованиям пунктов 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции). Представляемая работа соответствует специальностям 1.4.3. – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская химия, а ее автор, **Александр Сергеевич Филимонов**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская химия.

Официальный оппонент:

18 октября 2024 г.

Катаев Владимир Евгеньевич,
доктор химических наук (специальность 1.4.3. – Органическая химия), профессор (специальность 1.4.3. – Органическая химия), главный научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».
E-mail: kataev57@yandex.ru
тел. (843) 273-93-65
Почтовый адрес:
420088, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Академика Арбузова, 8,
ИОФХ им. А.Е.Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН
Факс: (843) 273-18-72
Телефон: +7(843) 273-93-65
E-mail: arbuzov@iopc.ru
http://www.iopc.ru

Подпись Катаева В. Е.
Заверяю нач. отд. ИО Анисимова Е. В.
"18" октября 2024.