

ОТЗЫВ

официального оппонента Резникова Александра Николаевича на диссертационную работу Захаренковой Софьи Андреевны «Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феосферид А как путь получения перспективных противоопухолевых соединений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность работы

Природные соединения играют важную роль в терапии рака. В настоящее время многие противоопухолевые соединения, используемые в клинической практике, получены из натуральных продуктов различного происхождения (растения, животные и микроорганизмы, в том числе морские). Из природных источников выделены мощные цитостатики (например, комбретастатин). К сожалению, многие из них слишком токсичны, чтобы использоваться в клинической практике. Поэтому возникает необходимость в модификации и синтезе более избирательных и менее токсичных аналогов.

В качестве объекта исследования автором был выбран феосферид А - азотсодержащее бициклическое соединение, продуцируемое эндофитным грибом, которое ингибирует передачу сигналов фактором транскрипции STAT3.

Благодаря наличию в молекуле феосферид А уникального структурного фрагмента 1-метокси-5-метил-1*H*-пиррол-2(5*H*)-она, легко трансформируемых функциональных групп, это природное соединение имеет высокий синтетический потенциал и может быть использовано в качестве перспективной структурной платформы при создании новых лекарственных средств. К настоящему времени экспериментальных работ в области синтеза и исследования химических свойств феосферид А совсем немного. Тем не менее, уже имеющиеся данные по активности как самого феосферид А, так и его производных, указывают на перспективность поиска эффективных противоопухолевых препаратов среди полусинтетических аналогов этого соединения. По этой причине актуальность диссертационной работы, посвященной модификации феосферид А, не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа С.А. Захаренковой построена традиционно. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, который насчитывает 117 наименований, и приложения (ЯМР-, ИК- и масс-спектры полученных веществ).

Литературный обзор посвящен анализу существующих синтетических подходов к получению новых соединений, обладающих биологической активностью. Обзор хорошо структурирован, написан достаточно подробно и хорошим языком. Рассмотрены различные аспекты использования природных соединений как лекарственных средств, в частности, противоопухолевых препаратов. В литературном обзоре автор уделяет достаточно большое внимание существующим подходам к синтезу биологически активных веществ и связи между строением органических соединений и их биологической активностью. Литературный обзор является достаточно полным и создает предпосылки к постановке задачи, направленной на разработку новых эффективных методов синтеза феосфериды А.

Вторая глава посвящена обсуждению полученных автором результатов. Она полностью отражает весь ход работы и выводы по диссертации. Первый раздел второй главы посвящен модификации феосфериды А путем его ацилирования по гидроксильной группе, связанной с атомом углерода в четвертом положении; во втором разделе обсуждается синтез новых производных феосфериды А путем замещения хлора в его хлорацетильном производном на различные гетероциклические фрагменты; третий раздел посвящен получению 4-аминопроизводных феосфериды А. В четвертой главе описывается синтез 4-фторпроизводного. В пятой части обсуждения результатов С.А. Захаренкова представила материалы по изучению цитотоксических свойств синтезированных соединений. В заключительной части приводятся данные по острой токсичности соединений, представляющих наибольший интерес в качестве противоопухолевых препаратов.

В своей диссертационной работе С.А. Захаренкова разработала ряд эффективных путей синтеза серии принципиально новых производных феосфериды А, модифицированных по атому С-4 различными группами и гетероциклическими заместителями. В частности, проведено ацилирование феосфериды А хлорацетил- и хлорвалерилхлоридом. Полученные

ацилированные продукты вводились в реакцию с гетероароматическими тиолами. Также получены 4-аминопроизводные феосферида А путем его последовательной обработки мезилхлоридом и соответствующими аминами. 4-Фторзамещенное производное было синтезировано реакцией феосферида А с DAST.

Полученные новые производные феосферида А представляют значительный интерес для получения противоопухолевых препаратов. Показано, что эти соединения проявляют высокую цитотоксичность *in vitro* в отношении клеточных линий рака молочной железы, аденокарциномы простаты, колоректальных раковых клеток, рака легких, хронического миелоидного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, множественной миеломы, острой Т-клеточной лейкемии, эмбриональной фибробластомы человека. Особого внимания заслуживает тот факт, что некоторые из производных феосферида А оказались перспективными как потенциальные препараты для лечения химиорезистентных злокачественных новообразований. При этом они демонстрируют относительно невысокую токсичность, как показали эксперименты на лабораторных животных.

Список использованной литературы содержит ссылки на зарубежные и отечественные публикации в ведущих рецензируемых журналах по тематике диссертационной работы, в том числе опубликованные за последние пять лет.

В экспериментальной части приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности.

Работа завершается четко сформулированными выводами, которые базируются на полученном экспериментальном материале и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат диссертационной работы соответствует установленным требованиям и полностью отражает содержание диссертации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов и выводов обеспечивается применением комплекса современных физико-химических методов анализа. Спектральные данные, на основании которых сделано отнесение структуры полученных продуктов, подробно обсуждаются в тексте диссертации. Строение всех полученных соединений подтверждено с использованием

спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , корреляционной спектроскопии ROESY, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Для определения цитотоксической активности производных феосферида А использованы общепринятые в научной практике методы определения с использованием стандартизированных линий клеток с известными свойствами.

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в том, что автором разработаны новые пути модификации феосферида А в положение 4 и установлены некоторые важные закономерности между строением вводимых фармакофорных групп и цитотоксическими свойствами полученных таким образом производных феосферида А. В частности, показано, что наиболее высокую цитотоксичность среди 20 синтезированных соединений проявляют производные, содержащие у атома С-4 аминогруппы или насыщенные азагетероциклы.

Практическая значимость исследований определяется перспективностью полученных автором полусинтетических субстанций на основе феосферида А в терапии резистентных к химиотерапии онкологических заболеваний. Здесь стоит отметить, что по результатам проведенных исследований диссертантом был получен патент РФ «Новые производные феосферида А, обладающие противоопухолевой активностью, способ получения и применение этих соединений».

Соответствие содержания диссертации указанной специальности

Содержание работы соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3 – Органическая химия с разделами исследований: 1) развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 2) выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 3) моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 12 работах, в том числе в 3 статьях, опубликованных в высокорейтинговых журналах, включенных в международные системы цитирования Scopus и Web of science и 8 тезисах докладов на российских и международных конференциях. По результатам проведенных исследований получен патент РФ. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения и выводы диссертации.

Замечания

По диссертационной работе Софьи Андреевны Захаренковой имеется ряд замечаний:

1) К сожалению, в литературном обзоре автор не уделяет внимания синтезу и, особенно, химическим превращениям феосферида А. Обсуждению полученных другими исследователями данных по этому вопросу Софья Андреевна решила посвятить несколько страниц обсуждения результатов, предваряющих подраздел 2.1 (с. 46-50 диссертации). На мой взгляд, эту часть логичнее было отнести к литературному обзору. Было желательно рассмотреть как синтез самого феосферида А, его стереоизомеров и аналогов (филлостриктин А, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 7211) так и их химические превращения, связанные с трансформациями как по гидроксильной группе, так и по азотсодержащему циклу (*Catalysts*. **2018**, 8, 206; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 5566; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4043; *Mendeleev Comm.* **2017**, 27, 490; *ibid.* **2017**, 27, 82; *Tetrahedron*, **2017**, 73, 2382).

2) В главе 1 (литературном обзоре) подробно обсуждается связь между строением вещества и его биологической активностью. Однако приводимые автором взаимосвязи представляются в ряде случаев слишком упрощенными. Например, на стр. 40 автор утверждает: «При введении атомов галогена в ароматическое кольцо физиологическое действие падает, вместе с тем уменьшается и токсичность». Если сравнить два структурно очень близких производных ГАМК, фенибут (4-амино-3-фенилбутановую кислоту) и баклофен (4-амино-3-(4-хлорфенил)бутановую кислоту), оба соединения обладают достаточно высокой, хотя и разной, физиологической активностью. При этом острая токсичность баклофена выше. Или утверждение автора на стр. 43, что «вещества, содержащие в своей молекуле третичный атом азота, часто являются малотоксичными или лишенными какой-либо токсичности». Как это утверждение согласуется с приводимым автором в другой части обзора азотистым ипритом и его аналогами? В этом ключе также непонятной остается фраза на стр. 38: «из весьма активных альдегидов – менее активны альдоли...» и т.д. Из контекста неясно, о каком виде биологической активности идет речь.

3) На стр. 19 диссертации ошибочно утверждается, что подофиллотоксин содержит «диоксановое и бензольное кольца, связанные с тремя метоксильными группами»: приводимая на рис. 1.10 структура не содержит структурного фрагмента диоксана.

4) Проводилась ли хотя бы «грубая» и «предварительная» оптимизация методик? Автор нигде в тексте диссертации не объясняет, чем вызвана необходимость 4-кратных избытков ацилирующих агентов и 2.5-кратного избытка мезилхлорида при химической модификации феосфериды А? Не обусловлены ли низкие выходы ацильных и мезильных производных использованием больших избытков хлорангидридов и мезилхлорида?

5) Имеется ряд небольших замечаний по оформлению. На схеме 1.4 диссертации (стр. 33) не указаны абсолютные конфигурации тирозина и леводопа (*L*-DOPA). В экспериментальной части в ряде случаев мультиплетные сигналы указываются одним значением хим. сдвига, а не диапазоном. Некорректно обозначены удельные углы оптического вращения: индекс D должен быть указан нижним регистром, а температура, при которой проводились измерения – верхним: $[\alpha]_D^{20}$. Deskriptory, относящиеся к абсолютной конфигурации (*R,S*) принято указывать курсивом. Встречаются отдельные грамматические ошибки («эллюирование», стр. 97, 100, 106). В списке литературы ссылки 77 и 81 повторяют друг друга. В ссылке 86 ошибочно указан №5 (надо: №1).

6) В диссертации встречаются неудачные выражения, например: «метаметилирование гидроксильной группы» (стр. 37), «показана позитивность применения современных реагентов органического синтеза» (стр. 7), «этиленовые протоны связи $C=CH_2$ » (стр. 52, 60, 61, 68, 72, 74), «забуференный фосфатом физиологический раствор» (стр. 105). При указании мультиплетности сигналов в спектрах ЯМР используется слово «дуплет» (надо - «дублет»): стр. 51, 79, 69

Приведенные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проведенной работы, представляющей собой завершённое научное исследование на актуальную тему направленного синтеза соединений – перспективных лекарственных кандидатов путем модификации природных веществ.

Заключение

На основании анализа текста диссертации и публикаций автора можно заключить, что цель работы автором достигнута, а сформулированные задачи выполнены. Представленные в работе научные положения и выводы являются обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

В целом работа Захаренковой Софьи Андреевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи в области органического синтеза, а именно: разработки оригинальных методов получения новых производных природных гетероциклических веществ, которые могут быть использованы в синтезе практически важных органических соединений.

Считаю, что по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Захаренковой Софьи Андреевны соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук, а ее автор, Захаренкова Софья Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности 02.00.03 (1.4.3) – органическая химия,

профессор кафедры «Органическая химия»

ФГБОУ ВО «Самарский государственный

технический университет»

Резников Александр Николаевич

Подпись Резникова Александра Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет»

Ю.А. Малиновская

Почтовый адрес: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244.

Телефон: +7(846)3322122

e-mail: reznikov.an@samgtu.ru

С приветом официальное отношение
Малиновская Ю.А.
21.03.2022