



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А
Санкт-Петербург, 197376
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com
ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007
ИНН 7813045875, КПП 781301001

16.03.2022 № 01-240

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный химико-
фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
фармацевтических наук, профессор



И.А. Наркевич

« 16 » _____ 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу *Захаренковой Софьи Андреевны* на тему **«Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феоосфериды А как путь получения перспективных противоопухолевых соединений»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия в диссертационный совет 24.2.383.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Актуальность темы

Диссертационное исследование Захаренковой С.А. посвящено актуальной проблеме поиска новых физиологически активных агентов на основе модификации природных соединений. Данный подход показал свою продуктивность, приведя к открытию и введению в медицинскую практику не только противоопухолевых таксанов и антрациклинов, но и всего массива полусинтетических антибиотиков и опиоидных анальгетиков. Существенным достоинством таких лекарственных средств является, как правило, их высокая эффективность и селективность. Тем не менее, естественным ограничением данного подхода следует признать низкую доступность большинства вторичных метаболитов, выделяемых с крайне невысокими выходами на фоне ограниченного количества сырья. В этом смысле, обнаружение вторичного метаболита, обладающего, с одной стороны, хорошими фармакологическими свойствами и, с

другой стороны, выделяемого из доступного сырья в значительном количестве – большая удача, а потому исследования (в том числе модификация и функционализация) каждого такого вещества являются актуальными.

В то же время, актуальными для органической химии являются и те задачи, которые предстояло решить диссертантке при модификации выбранного природного объекта – феосферид А, а именно задачи по обеспечению хемо-, регио- и стереоселективности реакций в сложных полизамещенных системах.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В ходе выполненного исследования Захаренковой С.А. были впервые систематически исследованы возможные пути модификации феосферид А – интересного бициклического соединения, основными реакционными центрами которого являются спиртовые группы в положениях 3 и 4. Это предопределило стратегию модификаций, которые для данной работы можно поделить на две основные группы: а) введение фармакофорных фрагментов (полиазотистые гетероциклы) посредством ацильного линкера (2-хлорацетил или 5-хлорвалерил) и б) нуклеофильное замещение спиртовой группы.

При этом автору исследования удалось сформулировать условия, в которых указанные модификации протекали бы с удовлетворительной селективностью. Так, показано, что в случае ацилирования более реакционноспособной является группа C^4 -ОН, что позволило получить в реакции с хлорацетилхлоридом и δ -хлорвалерилхлоридом соответствующие ацильные производные и затем посредством данных линкеров ввести необходимые фармакофорные фрагменты (бензимидазолил(оксазолил, тиазолил)-, пиридил-, имидазолил-, триазолил- и тетразолилтиогруппы). Интересно, что и методология нуклеофильного замещения спиртовой группы, по сути, использует селективность ацилирования спиртовых групп. Так, создана методика по активации той же группы C^4 -ОН посредством селективного ацилирования метансульфохлоридом. Последующее нуклеофильное замещение позволило ввести фрагменты циклических и открытоцепных аминов, а также фтор. Замещение протекало с обращением конфигурации, что было объяснено автором либо реализацией механизма S_N2 , либо преимущественной атакой нуклеофила с тыла в случае реализации механизма S_N1 .

Отдельной составляющей диссертационной работы является *in vitro* исследование цитотоксической активности вновь полученных производных и *in vivo* изучение острой токсичности наиболее активных представителей. При этом Захаренковой С.А. удалось продемонстрировать продуктивность выбранной стратегии, получив соединения, обладающие более высокой цитотоксичностью в отношении линий опухолевых клеток как в сравнении с исходным феосферидом А, так и в сравнении с другим полусинтетическим агентом – этопозидом.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Полученные результаты и выводы диссертационного исследования внутренне не противоречивы и достигнуты с использованием современных методов органического синтеза. Исследование строения веществ выполнено с помощью современных физико-химических методов анализа (масс-спектрометрия, спектроскопия ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , в том числе двумерная). Все экспериментальные данные исчерпывающе представлены в тексте исследования.

Основные положения диссертации были апробированы на международных и всероссийских конференциях, таких как «Неделя науки-2018» (Санкт-Петербург, 2018), «Медико-биологические аспекты химической безопасности» (Санкт-Петербург, 2018, 2020), «МОБИ-ХимФарма-2018» (Крым, 2018), «МедХим-2019» (Екатеринбург, 2019), «XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry» (Санкт-Петербург, 2019); «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), «Mendeleev 2021» (Санкт-Петербург, 2021).

Значимость полученных результатов для науки и практики

Настоящее исследование представляет собой научную работу, в которой последовательно разработана методология модификации феосферид А, выполнен синтез его производных и показан их потенциал как противоопухолевых химиотерапевтических агентов. При этом, два разработанных метода модификации (ацильный линкер и нуклеофильное замещение) достаточно универсальны и потенциально могут быть использованы для получения гораздо большего разнообразия производных феосферид А.

Кроме того, полученные результаты по реакционной способности феосферид А как полифункционального соединения несомненно обогащают органическую химию сведениями об особенностях регио- и стереоселективности реакций в подобных циклических системах. Также значимость представляют и систематически собранные автором данные структурных исследований производных феосферид А, которые могут быть использованы для изучения и доказательства строения родственных соединений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертации, практические рекомендации, касающиеся методов модификации феосферид А и синтеза на их основе новых соединений, обладающих противоопухолевой активностью, могут быть использованы научными коллективами, занятыми синтезом и исследованием природных и/или противораковых веществ. В частности, с результатами

диссертации целесообразно ознакомить коллективы Санкт-Петербургского государственного университета, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет технологии и дизайна, Пермскую государственную химико-фармацевтическую академию и Волгоградский государственный медицинский университет.

Данные, касающиеся биологической активности полученных веществ, рекомендуется использовать в федеральном государственном унитарном предприятии «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» для дальнейших углубленных исследований.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Захаренковой С.А. представляется цельным, законченным, четко структурированным исследованием, поставленные задачи которого решены, а выводы по работе обоснованы и не вызывают сомнений. Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Литературный обзор посвящен природным и полусинтетическим лекарственным средствам, в частности противоопухолевым. Экспериментальный материал изложен в достаточном объеме. В заключении автор тезисно излагает результаты и выводы по диссертационной работе.

Результаты исследования достаточно полно изложены в публикациях. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе Scopus и 1 патент РФ. Содержание автореферата полностью соответствует материалам диссертации и, как и диссертационная работа Захаренковой Софьи Андреевны, соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам 1 и 10.

Положительно оценивая результаты диссертационной работы в целом, следует высказать замечания по оформлению и содержанию работы, а также задать некоторые вопросы:

1. Раздел 1.1 литературного обзора представляет собой изложение общих фактов о выделении и использовании природных соединений и не используется затем напрямую в формулировке выводов обзора и постановке задач исследования. Более уместно было бы сократить данную вводную часть. В противоположность этому, раздел 1.5 выглядел бы более цельно, если бы был дополнен сведениями о «фармакофорности» используемых для модификации группировок. Такие сведения в диссертации присутствуют, но в основном предваряют обсуждение тех или иных результатов.

2. Несколько смущает частое обращение в обзоре к учебно-методическим материалам (ссылки 63, 68, 69, 87) и учебникам (15, 19, 64, 71). Более доказательным смотрелось бы обращение к оригинальным материалам.

3. В экспериментальной части расположение описания аналитических методов после синтетических методик и описания веществ затрудняет восприятие материала, поскольку до последнего момента остается неясным, как и в каких условиях были выполнены все эксперименты по выделению веществ и доказательству структуры.

4. Термин «энантиомерная пара» на стр. 47 не очень удачен, так как заставляет думать о паре антиподов, в то время, как и на рисунке 2.2, и в статье [80] видно, что элементарная ячейка феосферида А образована двумя одинаковыми молекулами.

5. Для чего регистрировались ИК спектры соединений, если во всех случаях упоминаются лишь полосы поглощения фрагментов $C=O$ и $C=C$, которые неизменны во всех полученных производных?

6. С чем может быть связана мультиплетность метиленовой группы в фрагментах CH_2Cl и CH_2S соединений **2.4, 2.10-2.15**?

7. На схемах 2.4, 2.6-2.8 конфигурация стереоцентра C^4 не указана, как будто в процессе реакции имеет место рацемизация. При этом в тексте дано доказательство ориентации стереоцентра на основании спектров ROESY. Имеет место опечатка в схемах или все-таки в ходе реакций наблюдалась рацемизация?

8. Также возникает вопрос, удавалось ли для какого-либо производного выделить из реакционной массы не только основной продукт, но и продукт с инвертированным стереоцентром?

9. Аналогично, удавалось ли выделять 3-ацилокси- или 3,4-диацилоксипроизводные, которые теоретически могут образовываться при использовании четырехкратного избытка ацилирующего реагента?

Следует отметить, что сделанные замечания и вопросы не снижают общей положительной оценки рассматриваемой работы, не затрагивают ее основных выводов, научную и практическую значимость полученных результатов.

Заключение

Диссертационная работа Захаренковой С.А. на тему «Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феосферида А как путь получения перспективных противоопухолевых соединений», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, посвященным синтезу новых противоопухолевых соединений на основе модификации феосферида А.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Захаренковой Софьи Андреевны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв на диссертационную работу Захаренковой С.А. на тему «Введение фармакофорных группировок в молекулу природного феосферида А как путь получения перспективных противоопухолевых соединений» обсужден на заседании кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (протокол № 8 от «14» марта 2022 г.).

Старший научный сотрудник
отдела синтеза кафедры органической химии
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России
кандидат химических наук
(02.00.03 – Органическая химия)



Чернов
Никита Максимович

14 марта 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России)

Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Сайт организации: <http://www.spcpu.ru/>

Тел. рабочий: +7-(812)-499-39-00; e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Подпись руки

Чернова Н.М.

удостоверяю

14.03.2022

Начальник отдела документации

Павлов И.Е.

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

*С отзывом рукописи организации ознакомлена.
Захаренкова С.А. *[Signature]*
24.03.2022*