

**Отзыв на автореферат диссертации
ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ
диссертационной работы
Кандалинцевой Натальи Валерьевны
«Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов:
синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность»,
представленной на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия**

Актуальность темы диссертационной работы Кандалинцевой Н.В. не вызывает сомнения и определяется отсутствием до настоящего времени единых научно обоснованных подходов к синтезу и исследованию гидрофильных фенольных антиоксидантов с учетом закономерности «структура-свойство». Основным направлением научного исследования явилась разработка нового поколения гидрофильных фенольных антиоксидантов с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и комплексом ценных свойств для применения в различных областях биологии и медицины.

Следует подчеркнуть, что представленная к защите диссертационная работа является первым научным исследованием вопросов направленного синтеза гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов и их широкого изучения с установлением перспектив использования в медицине. Основные положения диссертационной работы, выводы и разработанные методические рекомендации полностью соответствуют сформулированной цели, поставленным задачам и базируются на результатах современных методов синтеза и исследования строения и свойств органических соединений, а также на репрезентативном количестве статистического материала, обобщении трудов отечественных и зарубежных ученых, корректном применении аналитического аппарата, собственных последовательных и аргументированных исследований.

Текст автореферата изложен логично, хорошо иллюстрирован.

Диссертантом решена научная проблема разработки новых высокоэффективных и биодоступных агентов для защиты от окислительного стресса и терапии сопряженных с ним патологических процессов на основе направленного синтеза гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнения. Кандалинцевой Н.В. осуществлен синтез структурно-родственных рядов гидрофильных производных алкилированных фенолов – галогенидов S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиуриония, S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тио- и Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов, ω -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, а также ω -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио-(селено,теллуридо)алкановых кислот и их солей. Изучено взаимодействие ω -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с концентрированными бром- и хлороводородными кислотами и тиомочевинной и солей S-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиуриония с конц. HBr и HCl. Установлено, что при взаимодействии названных алканолов с HNaI и SC(NH₂)₂ наряду с замещением алифатической OH-группы протекает де-трет-бутирование, что приводит к соответствующим галогенидам S-(ω -(4-гидроксифенил)алкил)изотиуриония. Пока не известно, что галогениды S-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиуриония под действием конц. HBr претерпевают полное де-трет-бутирование, а в случае HCl процесс останавливается на стадии образования моно-трет-бутилзамещенного производного. Изучено взаимодействие 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-галоген-пропанов с Na₂SeSO₃ в водно-спиртовом растворе, на этой основе предложены удобные методы синтеза ранее неизвестных Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов и соответствующих им диселенидов. Осуществлен синтез ряда новых производных фенолов – бутил-(3-(3,5-диметокси-4-гидроксифенил)- и бутил-(3-(3,4,5-тригидроксифенил)пропил)сульфидов, 2-(3-(4-гидроксиарил)пропилтио)этан-1,1-диил-

бис-(диэтилфосфонат)ов, бутил-(3-(3-этоксифенил)- и бутил-(3-(3,4-дигидроксифенил)пропил)селенидов, бис-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селенидов и диселенидов, бис-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)теллурида и дителлурида, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ. Выявлено наличие у синтезированного бис-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)селенида выраженной гипогликемической активности и способности активизировать накопление гликогена в печени при отсутствии токсических свойств. Впервые получен бис-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)дителлурид, и показаны возможности его использования в синтезах различных теллуоалкилфенолов. Предложен метод получения ω -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллуоро)-алкановых кислот из соответствующих диселенидов (дителлуридов) с использованием тетрагидробората натрия и галогеналкановых кислот. Впервые в различных модельных системах проведено системное сравнительное исследование противоокислительных свойств структурно-родственных рядов гидрофильных производных алкилированных фенолов. Созданы банки констант скоростей взаимодействия вновь синтезированных серо(селен)содержащих фенолов с пероксидными радикалами стирола, кумола и метилолеата, в том числе в водных средах. Изучено влияние ω -(4-гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановых кислот на разложение гидропероксида кумола в среде уксусной кислоты. Установлено, что для названных тиоалкановых кислот стехиометрия данного взаимодействия изменяется в зависимости от строения заместителя, содержащего атом серы.

Диссертанту удалось убедительно установить влияние структурных факторов на способность гидрофильных тиоалкилфенолов ингибировать окисление липидных субстратов (в том числе выделенных липопротеинов) в различных условиях. Выявлена взаимосвязь между структурой гидрофильных фенолов и их противовоспалительной активностью; структурой и токсическими свойствами. Предложены новые соединения, обладающие противовоспалительной, гипогликемической, гепатопротекторной, противоопухолевой, хондропротекторной и геропротекторной активностью, кардио- и радиопротекторными свойствами. Установлено, что для ряда синтезированных соединений фармакологически ценные свойства проявляются через влияние на геном клетки посредством активации системы Keap1/Nrf2/ARE.

Практическая значимость исследования очевидна. Предложены эффективные методы получения галогенидов S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиурония, S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тио- и Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов, ω -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, ω -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио(селено, теллуоро)алкановых кислот и их солей, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ. Впервые создана библиотека гидрофильных производных алкилированных фенолов, включающая десятки соединений, образующих структурно-родственные ряды с вариациями в строении отдельных фрагментов, что позволяет позиционировать их как удобные объекты для изучения закономерностей изменения различных свойств в зависимости от строения. Предложены эффективные способы превращения ω -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алканолов и солей S-(ω -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-алкил)изотиурония соответственно в моно- и ди-орто-незамещенные галогениды S-(ω -гидроксифенил)алкил)изотиурония, что открывает удобные и эффективные пути синтеза ранее труднодоступных ω -(4-гидроксифенил)алкантиолов – тиоаналогов природных биологически активных веществ и ω -(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов – ключевых полупродуктов синтеза эффективных антиоксидантов. Найдены условия щелочного гидролиза солей S-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония, приводящие к соответствующим тиолам с высокими выходами, а также позволяющие осуществлять на основе названных солей изотиурония одностадийные синтезы дисульфидов и сульфидов.

Расширен синтетический потенциал названных солей изотиурония и соответствующих им тиолов: на их основе получены производные тиаалкилфенолов, дополнительно функционализированные в алкильном заместителе атомами галогена,

гидроксильными и метилен-бис-(диэтилфосфонат)ными группами, в ароматическом ядре – атомами брома, метокси- и гидроксизаменителями. Предложены удобные и эффективные методы получения органических селеносульфатов и диселенидов, исходя из соответствующих галогеналканов с использованием сульфита натрия и элементарного селена. Показаны возможности использования бис-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)-диселенидов в качестве синтонов для получения селенидов различного строения.

Предложен метод синтеза бис-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-дителлурида – удобного синтона для получения различных теллуроалкилфенолов. Изучена динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии 2,6-диметилфенола с формальдегидом и тиопропановой кислотой при различных мольных отношениях, на этой основе предложена эффективная, пригодная для масштабирования методика синтеза 3-(3,5-диметил-4-гидроксibenзилтио)пропановой кислоты и ее калийной соли. Предложен метод получения ω -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено)алкановых кислот из соответствующих диселенидов. Показана его эффективность для синтеза аналогичных теллуросодержащих соединений. Изучено разложение гидропероксида кумола под действием ω -(4-гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановых кислот в среде уксусной кислоты. Показано, что в структурно-родственном ряду алкилтиоалкановых кислот стехиометрия данного взаимодействия изменяется в зависимости от числа метиленовых звеньев, отделяющих атом серы от ароматического ядра и карбоксильной группы.

Установлены закономерности влияния структуры гидрофильных тиоалкилфенолов на их антирадикальные свойства, на способность ингибировать окисление олеатов в различных условиях и $\text{Cu}^{2+}/\text{Fe}^{2+}$ -индуцированное окисление выделенных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а так же на токсические свойства *in vitro* и *in vivo* и противовоспалительную активность *in vivo*. Показано, что найденные закономерности могут быть использованы для прогноза свойств вновь синтезированных соединений, а, соответственно, и в молекулярном дизайне и направленном синтезе новых соединений с определенной активностью. В рядах синтезированных соединений выявлены агенты, обладающие выраженной противовоспалительной, гипогликемической, гепатопротекторной, противоопухолевой и геропротекторной активностью, кардиопротекторными и радиозащитными свойствами. Предложен новый эффективный индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE. Разработан способ экспресс-скрининга потенциальных антиоксидантов с использованием модели Cu^{2+} -индуцированного окисления выделенных ЛНП.

Основные результаты выполненной и завершенной научно-квалификационной работы прошли широкую апробацию на различных научно-практических конференциях и отражены в 132 работах в том числе 32 статьях в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и иных научных изданиях, рекомендованных ВАК, 2 монографиях, 2 патентах, статьях в иных изданиях, тезисы докладов в сборниках конференций. Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной университетской темы «Синтез и исследование полифункциональных фенольных антиоксидантов» (№ гос. рег. 01.200.209186) и направления научных исследований «Полифункциональные фенольные антиоксиданты и биологически активные вещества» (рег. в РосРИД: АААА-А18-118091390005-1 (2018 г.), АААА-А19-119111290030-8 (2019 г.)). Исследования биологической активности новых соединений проводились при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: 01-04-49306-а, 03-04-06385-мас, 05-04-48819, 09-04-00600-а, 09-04-01376, 11-04-00640, 14-04-00551, 16-54-00050.

Заключение

В диссертации решена важная научная проблема, касающаяся разработки научно-методического подхода к проблеме создания современных гидрофильных антиоксидантов, а также синтеза, всестороннего исследования свойств и биологической активности гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов. На основании изучения содержания автореферата и ряда научных публикаций, считаем,

что диссертационная работа Н.В. Кандалинцевой на тему «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность», является законченной научно-квалификационной работой, по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Кандалинцева Наталья Валерьевна, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заведующая кафедрой фармацевтической химии
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия и
фармакогнозия)

 Ивановская Елена Алексеевна

Контактные данные:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 51
Тел.: +7 (383) 2269811

Электронная почта: el-ivanovskaja@yandex.ru

