

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Кандалинцевой Натальи Валерьевны

«ГИДРОФИЛЬНЫЕ ХАЛЬКОГЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКИЛИРОВАННЫХ ФЕНОЛОВ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ»

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по

научной специальности

02.00.03 – Органическая химия

Актуальность выбранной темы. Активизация окислительных процессов, протекающих в человеческом организме, в результате действия как экзогенных, так и эндогенных факторов, обуславливает избыточное образование активных форм кислорода. Высокий уровень последнего нарушает оксидантный гомеостаз, что приводит к возникновению свободнорадикальных патологий, включающих сердечнососудистые, нейродегенеративные, онкологические, воспалительные и эндокринные заболевания. Сдерживающим фактором в возникновении и развитии последствий усиления процессов образования радикальных продуктов является использование в пищу продуктов с высоким содержанием антиоксидантов. Тем не менее, нередко это не позволяет в требуемой степени восстановить баланс между процессами генерации свободных радикалов и их утилизацией. Причиной этого могут служить применение лекарственных средств с прооксидантными свойствами, медицинские процедуры, а также длительное воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды. Это приводит к необходимости поиска соединений с высокой антиоксидантной активностью, способных своевременно скорректировать интенсивность свободнорадикального окисления. Ведущую роль в ряду природных и синтетических антиоксидантов занимают соединения фенольного ряда. Многочисленные исследования показали, что антирадикальное действие последних в значительной степени зависит от строения, количества и положения гидроксильных групп в ароматическом цикле. В настоящее время в качестве одного из эффективных подходов по увеличению антиоксидантной активности фенолов рассматривается получение их производных, способных взаимодействовать как с активными радикалами, так и гидропероксидами. В качестве последних рассматриваются фенолы с сульфидными заместителями, а также их селен и теллурсодержащие аналоги. Несмотря на несомненные успехи в этой области, преобладающее большинство полученных соединений указанного типа являются липофильными веществами, что не удовлетворяет современным требованиям к кандидатам в лекарственные средства. Поэтому цель настоящей

диссертационной работы, сформулированная как «создание нового поколения гидрофильных фенольных антиоксидантов с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и комплексом ценных свойств для применения в различных областях биологии и медицины» безусловно является актуальной, а решенные в работе задачи имеют научную и практическую значимость. Актуальность темы подтверждается также тем, что работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 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).

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Натальи Валерьевны, написанная по традиционному плану, начинается с введения (12 стр.) и литературного обзора «Алкилфенолы и их халькогенсодержащие производные как антиоксиданты» (63 стр.). Следующие шесть глав (173 стр.) содержат обсуждение, полученных автором результатов по разработке методов и подходов к синтезу новых гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов и данные исследований, полученных в работе соединений на антиоксидантную и биологическую активность. Завершают диссертацию весьма подробная заполненная методиками и спектральными характеристиками полученных новых соединений экспериментальная глава (72 стр.), заключение (из 10 пунктов), список литературы (495 наименований) и приложения. **Во введении** отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, подчеркнуты научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту. **Литературный обзор** напрямую связан с основной частью исследовательской работы соискателя и должным образом позволяет понять и оценить обоснованность использованных методов в синтезе гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов. Автор подробно описал механизм окисления алифатических и алкилароматических углеводородов, а также липидов, индуцируемый молекулярным кислородом. Показаны основные пути ингибирования процесса автоокисления. Приведены возможные реакции фенольных соединений со свободными радикалами и последующие пути их превращения. Описаны структурные факторы, влияющие на устойчивость образующихся феноксильных радикалов и их реакционную способность в реакциях, имеющие наибольшее значение в ингибировании окислительных процессов. Отмечена возможность повышения эффективности фенольных соединений, как ингибиторов окислительных процессов, при использовании их в комбинации с веществами с противопероксидной активностью (тиолы, сульфиды, дисульфиды). Выполнена систематизация по структуре известных фенолов, включающих в структуру серосодержащие фрагменты, описаны основные подходы в их синтезе и результаты исследования, некоторых из них, на антиоксидантную

активность. Приведены представленные в литературе селен- и теллурсодержащие антиоксиданты, описаны их окислительные превращения и подходы и методы, используемые в их синтезе. Рассмотрены антиоксидантные свойства гидроксиарилалкановых кислот природного и синтетического происхождения и соединений группы фенозанов. Описаны известные водорастворимые антиоксиданты (гидроксипиридин, аминоалкилзамещенные фенолы, полифенилентиосульфаты, соли алкилизотиуриона).

Во второй части диссертации при обсуждении полученных результатов автор очень подробно и со знанием дела изложил материал собственных исследований. Так, описаны способ получения галогенидов S-(ω -(гидроксиарил)алкил)изотиуриона и синтез на их основе широкого ряда соответствующих тиолов, сульфидов и дисульфидов. Показана возможность замены атома галогена на другой галогенид в солях S-(ω -(гидроксиарил)алкил)изотиуриона с количественными выходами. Изучено окисление галогенидов S-(3-(4-гидроксиарил)пропил)изотиуриона гидропероксидами (пероксидом водорода и гидропероксидом кумола). Показано, что при обработке солей S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиуриона концентрированными галогенводородными кислотами при нагревании протекает де-*трет*-бутилирование. Установлено, что взаимодействие ω -(гидроксиарил)бромалканов с сульфитом натрия протекает в более жестких условиях относительно с тиосульфатом натрия. Найдены эффективные условия проведения указанных взаимодействий и на их основе выполнен синтез широкого ряда ω -(гидроксиарил)алкансульфонатов натрия и S-(ω -(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов натрия. Разработаны препаративная методика синтеза бутил-(3-(гидроксиарил)пропил)селенидов и ω -(3-(4-гидроксиарил)пропилселеноалкановых кислот последовательностью взаимодействия 3-(гидроксиарил)-1-галогенпропанов с Na_2SeSO_3 , восстановления диселенида и реакции образующегося селенола с третбутилбромидом и хлоруксусной или 3-бромпропановой кислотами соответственно. Аналогичным способом получена 3-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтеллури]пропановая кислота на основе соответствующего дителлурида. Предложено два подхода в синтезе ω -(гидроксиарил)алкилтиоалкановых кислот. Первый, основывался на реакции ω -(4-гидроксиарил)галогеналкана с 2-тиоэтановой или 3-тиопропановой кислотами. Второй, на взаимодействии доступных 2(4)-аллилфенолов с тиоалкановыми кислотами в присутствии азоинициатора. Синтезированы 2-(4-гидроксибензилтио)этановые, 3-(4-гидроксибензилтио)пропановые и ω -(3,5-диалкил-2-гидроксибензилтио)алкановые кислоты на основе реакции Манниха соответствующих диалкилфенолов. Показано, что стехиометрия взаимодействия ω -(4-гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановых кислот с гидропероксидом кумола зависит от

природы гетероатома, числа метиленовых звеньев, отделяющих его от ароматического ядра и карбоксильной группы. Выполнено систематическое исследование антиоксидантной активности синтезированных соединений. Показано, что полученные алкилированные фенолы ингибировали процессы инициированного окисления стирола, кумола и метилолеата в хлорбензоле. Изучено влияние числа и строения *орто*-заместителей у фенольного гидроксила, природы гетероатома и числа метиленовых звеньев, отделяющих его от ароматического ядра, а также природы окисляемого субстрата на константу скорости взаимодействия фенолов с алкилпероксидным радикалом (k_7). Установлено, что в модели инициированного окисления метилолеата в водном растворе додецилсульфата натрия галогениды S-(ω -(гидроксиарил)алкил)изотиуриония, производные 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина и бутил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)сульфида демонстрировали меньшие значения k_7 относительно гомогенного раствора в хлорбензоле. Изучена общая антиоксидантная активность солей S-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)изотиуриония, S-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)тиосульфатов и соответствующих им сульфонов натрия на модели Cu^{2+} -индуцированного окисления этилолеата в водно-эмульсионной среде. Показано, что высокая антиоксидантная активность S-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)тиосульфатов и (ω -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкилтио)алкановых кислот в моделях автоокисления эфиров олеиновой кислоты обусловлена полифункциональным механизмом их противоокислительного действия. Изучено ингибирующее действие тиосульфатных и сульфоноватных производных алкилированных фенолов на автоокисление сливочного масла. Проведено многоплановое исследование влияния некоторых гидрофильных производных алкилфенолов на интенсивность свободнорадикального окисления липопротеидов низкой плотности, индуцированное действием химических агентов или нейтрофилами крови. Получены данные о биологической активности синтезированных соединений. Исследована зависимость между строением соединений и их биологическим действием. В ряду синтезированных соединений выявлены вещества с гепато-, кардио- и хондропротекторной активностью, радиозащитными, гипогликемическими, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами, перспективные для дальнейшего изучения биологических свойств. Показано, что протекторные свойства S-(3-(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)тиосульфата натрия в значительной степени обусловлены его способностью выступать в качестве активатора сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE.

Глава «Экспериментальная часть», содержащая подробное описание экспериментальных процедур, не оставляет сомнения в достоверности полученных результатов, представленных в предыдущих главах.

Завершают работу «Заключения», полностью отражающие результаты работы, список цитируемой литературы и приложения.

Автореферат полностью отражает содержание работы, не искажает сути проведенных исследований и позволяет сделать те же выводы, что зафиксированы в диссертационной работе.

Считаю, что в ходе выполнения исследования соискатель получил экспериментальный материал, который *по своей новизне, объёму и качеству является достаточным для докторской диссертационной работы*. Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 2 монографиях, 32 статьях, 2 патентах и оформлены в виде 16 тезисов отечественных и международных конференций.

Практическая значимость выполненной работы несомненна и заключается в разработке удобных и эффективных методов и подходов, базирующихся на доступных исходных соединениях, синтеза гидрофильных производных алкилированных фенолов, в ряду которых найдены вещества, представляющие значительный интерес в качестве действующих начал препаратов для терапии свободно-радикальных патологий.

Достоверность полученных экспериментальных данных основывается на методе ЯМР-спектроскопии на ядре ^1H , ИК- и УФ-спектроскопии, элементного микроанализа на углерод, водород, азот, серу, хлор, бром и йод. Научные положения работы обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых журналах и при их представлении в стендовых и устных докладах на международных и национальных конференциях.

Представленная диссертационная работа характеризуется весьма внушительным объемом экспериментальной работы, системным подходом в проведении исследования, приятным стилем изложения с минимальными методическими и стилистическими недостатками, квалифицированной трактовкой полученных результатов, свидетельствующей о высокой научной и химической эрудиции Натальи Валерьевны. Вместе с тем по некоторым моментам работы возникли вопросы или недопонимание:

1. Согласно полученным данным при нагревании хлорида S-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиурония **106a** в концентрированной соляной кислоте в течение 1-1.5 ч преимущественно образуется продукт моно-*трет*-бутилирования **111a**. При этом содержание *орто*-незамещённого продукта **109a** составляет около 5% и увеличение времени проведения реакции до 5 ч не приводит к его накоплению. В тоже время, ранее показано, что последний образуется с выходом 49% при взаимодействии 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропанола-1 **99** с $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$ при нагревании в концентрированной HCl в течение 13 ч. В связи с этим можно предположить, что при проведение первого из указанных превращений в последнем условии могли получить

преимущественно продукт бис-де-*трет*-бутилирования и как следствие озвученное в тексте диссертации утверждение о различных результатах превращения галогенидов изотиурония в концентрированных растворах HBr и HCl звучит не столь однозначно.

2. Чем обусловлено использование в моделях автоокисления и Cu^{2+} -индуцированного окисления в водно-эмульсионной среде этилового эфира олеиновой кислоты, а в других выполненных исследованиях антиоксидантной активности, синтезированных соединений, метилолеата.

3. В условиях Cu^{2+} -индуцированного окисления этилолеата в водно-эмульсионной среде скорость разложения гидропероксидов ионами меди (II) превышала скорость взаимодействия их с исследуемыми соединениями, что не позволило однозначно оценить для некоторых серосодержащих фенолов противопероксидную активность. Это было обусловлено, как сам замечает автор, тем, что концентрация исследуемых соединений меньше концентрации ионов Cu^{2+} в 10 раз. Не совсем ясно, почему в этом случае не использовали ионы меди (II) с менее высоким избытком по отношению к исследуемому соединению.

4. Номера **305** и **306** присвоены соединениям различного строения. Видимо это опечатка, обусловила отсутствие спектральных характеристик соединений **305**, **306** и **307** из главы 4.6 в экспериментальной части.

5. Рисунок 5-9. Если использовать его для определения периода индукции то полученные значения для соединений **214** и **216** будут несколько отличаться от тех, что приведены в таблице 5-17 и 5-18. Например, для соединения **216** согласно графику в указанном рисунке период индукции должен иметь значение около 48, а в таблице 5-18 указано 79.

6. Текст диссертации содержит небольшое число опечаток и неточностей: в схеме 1-18 в условиях реакций vii и x отсутствует алкилдигалогенид и видимо эфират трехфтористого бора соответственно; схема 1-14 в тексте вместо схема 1-24 (стр. 46), номер 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропанола-1 20 вместо **99** (стр. 96); чувствительностью (стр. 156); хроматографической (стр. 157); в содержание главы 5.2.2. встречается метилолеат вместо этилолеата; в таблице 6-8 номера соединений **174** и **171** перепутаны местами; спектр ЯМР ^1H спектр ЯМР ^1H (стр. 263).

Заключение. Указанные замечания ни в малейшей степени не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Кандалинцевой Н.В. Рассмотренная работа представляет самостоятельное исследование и имеет логически заверченный вид, весь материал тематически однороден. Исследование выполнено на современном экспериментальном и теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а

выводы диссертации не вызывают сомнений, работа хорошо иллюстрирована и изложена ясным языком.

Считаю, что диссертационная работа Кандалинцевой Н.В. представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, выполненную на актуальную тему. Представленные в работе научные положения и заключения являются обоснованными. **Диссертационная работа относится к разряду высококвалифицированных фундаментальных научных исследований, совокупность положений которых можно классифицировать как новое крупное достижение в области органической химии.** По объему и качеству проведенных экспериментов, по научной новизне и практической значимости **диссертация соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 “Положения о присуждении ученых степеней”, утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор - Кандалинцева Наталья Валерьевна достойна присвоения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.**

Официальный оппонент:

д.х.н. (специальность 02.00.03 – органическая химия)

ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии

Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

раб тел.: (383)3308533; khariton@nioch.nsc.ru

11.06.2020



Харитонов Юрий Викторович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9

Телефон: (383)330-88-50, Факс: (383)330-97-52

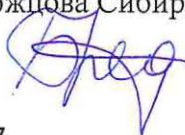
e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Подпись В.Н.С., д.х.н. Харитонов Юрия Викторовича удостоверяю:

ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН

кандидат химических наук



Бредихин Роман Андреевич