



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФИЦ ХФ РАН
доктор химических наук, профессор

В.А. Надточенко

« 17 » июня 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики имени Н.Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН) на диссертацию Кандалинцевой Натальи Валерьевны «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03. - органическая химия

Рассмотрев и обсудив диссертационную работу Кандалинцевой Н.В. «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность», в соответствии с п. 8 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», отмечаем следующее:

Актуальность темы диссертационной работы

Проблема защиты органических материалов от деструкции под действием кислорода воздуха актуальна в связи с необходимостью сохранения эксплуатационных свойств полимерных материалов, топлива, продуктов питания, лекарственных препаратов и косметических изделий, а в последние десятилетия для защиты живых организмов от окислительного стресса. Для решения этой проблемы применяются ингибиторы - антиоксиданты. В течение многих десятилетий в качестве термостабилизаторов полимерных и органических материалов технического назначения успешно используются синтетические ингибиторы свободно-радикального окисления, главным образом, алкилированные фенолы и ароматические амины. Пионерские работы под руководством академика Н.М.Эмануэля, проводимые в ИХФ в 60-80-х г.г. прошлого столетия, и последующие медико-биологические исследования в многочисленных отечественных и зарубежных научных центрах показали, что свободнорадикальные окислительные процессы (окислительный стресс) играет существенную роль в живых организмах и сопровождает широко распространённые сердечно-сосудистые, воспалительные,

онкологические, эндокринные и нейродегенеративные заболевания. Было показано, что нетоксичные синтетические алкилфенолы ионол (дибунол), пробукол, дибуфелон могут применяться в медицине. Ленимент дибунола, разработанный в ИХФ РАН, до сих пор является одним из самых эффективных противоожоговых средств. Особый интерес в качестве биоантиоксидантов представляют серосодержащие производные алкилированных фенолов, превосходящие по эффективности *in vitro* и *in vivo* не содержащие серы аналоги. Высокая эффективность тиалкилфенолов обусловлена синергическим сочетанием антирадикальной активности гидроксиарильных фрагментов с противопероксидной активностью серосодержащих групп. Учитывая это обстоятельство, в НИИ химии антиоксидантов Новосибирского государственного педагогического университета под руководством профессора А.Е.Просенко и тогда доцента, а в настоящее время директором НИИ Н.В. Кандалинцевой, были развернуты масштабные исследования по синтезу разнообразных серосодержащих соединений, тестированию их антиоксидантной активности, которые затем расширили на синтез селен и теллур содержащих алкилфенолов, также обладающих антиоксидантной и биологической активностью, разработку способов синтеза, выделения и очистки гидрофильных алкилфенолов.

В связи с этим диссертационная работа Кандалинцевой Н.В. «Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность», в которой, по сути, разработана новая область органической химии биологически активных соединений, осуществлен синтез гидрофильных халькогенсодержащих алкилфенолов, содержащих в заместителях изотиурониевые, сульфонатные, тиа(селено)-сульфатные, карбоксильные, а также сульфидные, селенидные и теллуридные группы, детально исследованы их антиоксидантные свойства, выявлены зависимости «структура – свойство» и предложены новые эффективные гидрофильные антиоксиданты с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и выраженной протекторной активностью при свободнорадикальных патологиях для использования в биологии и медицине, несомненно, является актуальной.

Основные результаты работы, оценка их новизны и практической значимости

Диссертация изложена на 377 страницах машинописного текста, содержит 35 рисунков, 63 таблицы и 131 схему, включает введение, семь глав, заключение, список литературы из 495 наименований отечественных и зарубежных авторов, а также дополнительно на 20 страницах 6 Приложений, представляющих - кристаллографические

параметры, координаты атомов, эквивалентные тепловые параметры, длины связей и координатные углы кристаллогидратов хлорида S-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-пропил]изотиурония, а также акт о результатах исследования фармакологической активности водорастворимого антиоксиданта ТФ-7 в НИОХ СО РАН и акт внедрения новой технологии управления эмбрионально-личиночным развитием осетровых с использованием линии антиоксидантных соединений «ТФ-7» и «ТФ-15» в ОАО «Волгореченскрыбхоз».

Во введении убедительно обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и основные задачи работы.

В главе 1 (обзор литературы) рассмотрены получение и кинетические проявления антиоксидантных свойств известных алкилфенолов, серосодержащих производных алкилированных фенолов как полифункциональных антиоксидантов, а также немногочисленные данные о селен- и теллурсодержащих антиоксидантах. Особое внимание уделено водорастворимым биоантиоксидантам фенольного типа, гидроксиарилалкановым кислотам и их производным, природным кислотам и фенозам. В заключение автор делает вывод, что в настоящее время не вызывает сомнений, использование антиоксидантов для профилактики и терапии заболеваний, сопровождающихся развитием окислительного стресса, и актуальным направлением в химии антиоксидантов является создание поколения нетоксичных полифункциональных гидрофильных халькоген-содержащих производных фенольных антиоксидантов, обладающих желаемым набором свойств для использования в биологии и медицине.

В последующих трех главах представлены полученные результаты по синтезу и химическим свойствам галогенидов S-(ω -(гидроксиарил)алкил)изотиурония (*глава 2*), S-(ω -(гидроксиарил)алкил)тио(селено)сульфатов и ω -(гидроксиарил)алкансульфонатов натрия (*глава 3*), ω -(4(2)-гидроксиарил) алкилтио (селено, теллури) алкановых кислот (*глава 4*).

В главе 5 представлены результаты исследования антиоксидантной активности синтезированных соединений с использованием разных моделей. Значения констант скорости реакции антиоксидантов с радикалами (k_7) и стехиометрического коэффициента ингибирования (f) определяли при окислении стирола (50°C), кумола (60°C), метилолеата (МО) в хлорбензоле (60°C) и МО в водном растворе додецилсульфата натрия (SDS, 60°C). Проведен анализ зависимостей «структура – свойство» и предложены новые эффективные гидрофильные антиоксиданты с полифункциональным механизмом антиокислительного действия.

В главе 6 обобщены данные по исследованию биологической активности синтезированных соединений, которую изучали совместно с профильными институтами СО РАН, ИПХФ РАН, кардиоцентром МЗ РФ на разных биологических моделях *in vivo* и *in vitro*. На основании разработанного и запатентованного экспресс-скрининга потенциальных антиоксидантов с использованием кинетической модели медь-индуцированного свободнорадикального окисления липопротеидов низкой плотности плазмы крови человека (ЛНП) установлена структурно-зависимая биоантиоксидантная активность. Так, в ряду халькогенсодержащих алкилфенолов при замене атома серы на селен и далее на теллур значительно увеличивается биоантиоксидантная активность, что свидетельствует о потенциальной антиатерогенной активности синтезированных соединений. Исследования *in vivo* проведенные на мышах, выявили гепатопротекторные и радиозащитные свойства алкилфенолтиосульфатов; на модели каррагинан-индуцированного отека лапы крыс выявили противовоспалительную активность у алкилфенолтиосульфатов и сульфонов. В условиях ОАО «Волгореченскрыбхоз» обработка икры осетровых пропионатом 160 обеспечила снижение гибели эмбрионов и повышение выживаемости личинок осетра на стадии перехода к активному питанию.

В экспериментальной части (глава 7) описаны используемые вещества и комплекс современных физико-химических методов применяемых для анализа продуктов (ГХ, ГХ-МС, ВЭЖХ), их идентификации, изучения кинетики реакций, в том числе спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{77}Se , ^{125}Te , детали рентгеноструктурного исследования кристаллов. Всего в диссертационной работе получены и охарактеризованы (элементный анализ, спектры ЯМР и ИК) более 300 соединений – новых алкилфенолов, содержащих серу, селен и теллур, и промежуточных соединений. Синтез проводили по оригинальным, известным или аналогичным методикам. 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 в моно- и ди-орто-незамещенные галогениды S-(ω -гидроксифенил)алкил)изотиурония. Названные трансформации открывают удобные пути синтеза ранее труднодоступных ω -(4-гидроксифенил)- и ω -(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ и ценных синтонов для широкого спектра производных.

Таким образом, в диссертационной работе Кандалинцевой Н.В. решена научная проблема разработки нового класса высокоэффективных биоантиоксидантов для защиты от окислительного стресса и терапии сопряженных с ним патологических процессов на основе направленного синтеза гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов.

На основе проведенных исследований взаимодействия Na_2SeSO_3 с 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанами предложены удобные методы синтеза ранее неизвестных Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов и соответствующих им диселенидов.

Разработаны оригинальные методы синтеза серо(селен, теллур)-содержащих производных алкилированных фенолов; впервые получен бис-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)дителлурид, и показаны возможности его использования в синтезах различных теллуροалкилфенолов.

Впервые выявлено влияние структурных факторов на токсические свойства и противовоспалительную активность в структурно-родственных рядах гидрофильных фенольных антиоксидантов. Установлено, что токсичность гидрофильных производных алкилфенолов в отношении бактериальных культур *Photobacterium phosphoreum* и лабораторных животных (мыши) снижается при удалении третбутильных орто-заместителей и их замене на менее разветвленные группы, а также при замене изотиурониевых групп на тиосульфатные, сульфонатные или карбоксилатные группы. Показано, что высокая противовоспалительная активность сопряжена с наличием в структуре одного трет-бутильного орто-заместителя и тиосульфатного фрагмента, отделенного от ароматического ядра на 3-4 метиленовых звена

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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации представляют интерес для организаций, занимающихся органическим синтезом халькогенсодержащих соединений, изучением новых биоантиоксидантов и их биологической активности, экспериментальными и теоретическими исследованиями кинетики радикально-цепного и ферментативного окисления в растворах и мицеллах. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, могут быть использованы в таких учреждениях как Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН, Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Институт

химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Институт физиологически активных веществ РАН, Национальный исследовательский университет ИТМО, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России и других научных учреждениях, занимающихся синтезом и изучением биоантиоксидантов, особенностей их строения, а также определением их биологической активности.

Результаты диссертации могут использоваться в базовых университетских курсах по органической и физической химии, фундаментальной медицине при обучении бакалавров, специалистов, магистров и аспирантов и специализированных курсах по органическому синтезу, биомедицинской и коллоидной химии.

Обоснованность и достоверность научных положений и результатов работы обусловлена:

Основные положения и выводы диссертации выглядят обоснованными, поскольку базируются на корректном анализе литературных данных, на использовании современных методов синтеза и современного оборудования для анализа и исследования свойств синтезированных органических соединений; надежность полученных результатов обеспечивалась тщательностью и повторностью проведения экспериментов, согласованием расчетных и экспериментальных данных.

Публикации и апробация результатов

Аннотация и публикации соответствуют содержанию диссертации. Список печатных работ по теме диссертации насчитывает 32 публикации в ведущих российских и зарубежных журналах, получено 2 патента. Работа прошла апробацию на Всероссийских и Международных научных конференциях различного уровня.

Замечания по работе

По диссертации следует сделать следующие замечания, вопросы и пожелания:

1. Наряду с целевыми гидрофильными соединениями в работе представлен синтез ряда липофильных производных пирокатехина и пирогаллола, в частности бутил-(3-(3,5-диметокси-4-гидроксифенил)пропил)сульфида, бутил-(3-(3,4,5-тригидроксифенил)пропил)сульфида, бутил-(3-(3-этокси-4-гидроксифенил)пропил)селенида, бутил-(3-(3,4-дигидроксифенил)пропил)селенида, которые, как справедливо отмечает автор на стр. 10, представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ, однако никаких данных об антиоксидантных/биоантиоксидантных свойствах этих соединений в диссертации не приводится.
2. Синтезированные соединения были изучены в различных модельных системах, позволяющих оценить их антирадикальные, противопероксидные и брутто-

ингибирующие свойства. Из текста диссертации не совсем ясно, насколько результаты этих исследований помогли спрогнозировать и/или объяснить выявленную активность этих соединений *in vitro* и *in vivo*.

3. В работе выявлено наличие кардинальных различий в стехиометрии взаимодействия сера- и селенсодержащих производных 3-(4-гидроксиарил)пропильного ряда с гидропероксидом кумола (табл. 4-2, рис. 4-4 и 4-5). Очевидно, что необходимо проведение дополнительных исследований для их объяснения. Данное пожелание в равной степени относится и к изучению распределения бутил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)сульфидов и их гидрофильных аналогов в микрогетерогенных водно-липидных системах, что позволит однозначно трактовать причины снижения величины константы k_7 для данных соединений в названных средах (соответствующие данные представлены в табл. 5-10 и 5-11).

4. Приложение 6 представляет собой акт внедрения результатов НИР в рыбоводном комплексе ОАО «Волгореченскрыбхоз», в нем упоминается два антиоксиданта – ТФ-7 и ТФ-15. На стр. 283 диссертации указано, что ТФ-7 – это 3-(4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионат калия (293), хотелось бы так же знать, что представляет собой антиоксидант ТФ-15.

Однако эти замечания не являются принципиальными, они не подвергают сомнению и не снижают научную значимость диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Кандалинцевой Н.В. является большим фундаментальным исследованием, создавшим новую область в органической химии синтеза биологически активных халькогенсодержащих полифункциональных алкилфенолов, в которой разработаны оригинальные и усовершенствованы известные способы синтеза и синтезировано более 300 новых соединений, получены их индивидуальные характеристики (элементный состав, ИК, ЯМР), испытаны их антиокислительные свойства и создан банк данных кинетических характеристик антиокислительной активности синтезированных соединений, *in vitro* и *in vivo* изучена биологическая активность полученных соединений, предложены новые соединения, обладающие противовоспалительной, противоопухолевой, гипогликемической, хондро- и гепатопротекторной активностью, а также геро- и радиопротекторными свойствами.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости и достоверности результатов, личному вкладу и публикациям диссертационная работа Кандалинцевой Н.В. «Гидрофильные халькогенсодержащие производные

алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. а ее автор Кандалинцева Н.В., несомненно, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00. 03 -органическая химия.

Диссертационная работа обсуждена и одобрена на семинаре лаборатории жидкофазного окисления ФИЦ ХФ РАН (протокол №3 от 16.06.2020).

Ф.И.О. составителя:

д.х.н., проф. Касаикина Ольга
Тарасовна

Почтовый адрес:

119991, г. Москва, ул. Косыгина, 4

Телефон:

+7-495-939-74-04

Адрес электронной
почты:

kasaikina@chph.ras.ru

Наименование
организации:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Федеральный
исследовательский центр химической физики
им. Н.Н. Семенова Российской академии наук
(ФИЦ ХФ РАН)

Должность:

И.о. зав. лабораторией жидкофазного
окисления, главный научный сотрудник

Собственноручную подпись
сотрудника Касаикиной О.Т.
удостоверяю
Секретарь:

