

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Лузиной Ольги Анатольевны «Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

1. Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертационная работа выполнена в рамках традиционно развиваемого в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова направления органической химии – использование природных метаболитов для получения новых биологически активных соединений. В своей работе диссертантка сконцентрировала внимание на превращениях доступной их различных видов лишайников усниновой кислоты (УК) в форме лево- и правоповорачивающих энантиомеров высокой оптической чистоты, обладающих разнообразными фармакологическими свойствами. Эта работа актуальна, потому что находится в русле исследований, позволяющих усилить или изменить нативную биологическую и фармакологическую активность титульных растительных метаболитов с помощью относительно несложных синтетических превращений. К тому же, расширение синтетического потенциала УК, выявление закономерностей ее реакционной способности в различного типа органических реакциях, разработка синтетических методов направленного введения фармакофорных групп в разные части молекулы УК, несомненно, вносит существенный вклад в развитие органической химии в целом. Важным является также установление взаимосвязи «структура – активность» с позиций современной биоорганической и медицинской химии.

Востребованность данной работы также подтверждается тем, что она выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИОХ СО РАН, приоритетное направление V.48. Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний, проект V.48.1.4, а также была поддержана следующими грантами и программами: гранты Российского фонда фундаментальных исследований № 130-03-00810 «Изучение фундаментальных закономерностей реакционной способности природных фенолов на примере усниновой кислоты. Получение новых хиральных производных» и № 16-03-00374 «Дизайн, синтез и исследование биологической активности потенциально терапевтически значимых соединений на основе конъюгатов природного полифе-

нола усниновой кислоты и терпеноидов», государственный контракт № 12411.1008799.13.002 от 25 апреля 2012 г. «Доклинические исследования противотуберкулезного лекарственного средства на основе полусинтетических производных усниновой кислоты», Шифр «2.1 Кислота 2012»; государственный контракт № 14.604.21.0018 от 17 июля 2014 г. на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы «Разработка ингибиторов ферментов репарации ДНК в качестве прототипов лекарственных препаратов для социально значимых заболеваний», государственный контракт № 16.512.11.2241 «Анализ роли поли(АДФ-рибозо)полимеразы 2 в репарации ДНК и поиск ингибиторов, проявляющих селективность к поли(АДФ-рибозо)полимеразам 1 или 2» от 12 июля 2011 года.

2. Основные результаты работы, имеющие научную новизну и практическую значимость

- Впервые получены систематические и полные данные по хемо-, регио- и стереоселективности УК в реакциях с соединениями, содержащими аминогруппу (аминокислотами, первичными аминами, гидразинами), эфиروобразования, цианэтилирования, окисления органическими надкислотами, восстановления комплексными гидридами бора, бромирования и дальнейшей функционализации полученных бромпроизводных, образования флавоноидных соединений.

- С использованием реакции карбонильных групп УК с содержащими первичную аминогруппу соединениями синтезировано более 50 ранее не описанных производных, относящихся к классам енаминов, гидразонов и пиразолов. Предложена препаративная методика синтеза конъюгатов УК с аминокислотами.

- Найдено, что окисление УК и ее пиразольного производного органическими перекислотами происходит по кольцу А с разрушением ароматичности и образованием эпоксидных соединений, причем защита фенольных гидроксильных групп ингибирует его.

- Установлено, что взаимодействие УК с азидом натрия в условиях реакции Шмидта сопровождается внутримолекулярной перегруппировкой с образованием соединения с аннелированным циклу А УК оксазольным циклом.

- Установлено, что восстановление боргидридом натрия карбонильных групп в УК протекает последовательно: наиболее реакционноспособна эндоциклическая ($C^1=O$) карбонильная группа, восстанавливаемая с высокой стереоселективностью, тогда как $C^{13}=O$ реагирует при повышенных температурах и не стереоселективно, что, по мнению диссертанта, объясняется протека-

нием реакции в ацетофеноновом фрагменте через орто- или паракхинонметидные интермедиаты.

- Найден высокоселективный мягкий комплексный гидрид бора – Bu_4NBH_4 , восстанавливающий эндоциклическую карбонильную ($C^1=O$) группу без затрагивания таковой в цикле А даже при $50^\circ C$.

- Показано, что реакции УК с образованием простых эфиров протекают с перфторолефинами по пути нуклеофильного присоединения, с перфторароматическими – нуклеофильного замещения при использовании системы K_2CO_3 – ДМФА в присутствии и отсутствие воды, соответственно.

- Разработан эффективный и высокоселективный метод цианэтилирования УК в системе K_2CO_3 – ДМФА с вовлечением лишь одного из ацильных фрагментов (в цикле А) и присоединением сразу двух молекул акрилонитрила.

- Впервые осуществлено электрофильное бромирование УК и показано, что из двух ацетильных групп, способных вступить в реакцию в этих условиях, бромруется находящаяся в ароматическом цикле А, по-видимому, из-за влияния на реакционную способность УК внутримолекулярных водородных связей, разрушение которых, например, превращением УК в монометиловый эфир существенно ускоряет ее.

- Обнаружено, что в реакциях α -фенацилбромида УК с С, N и O-центрированными нуклеофилами, как правило, происходит внутримолекулярная циклизация с образованием фуранонового производного. При взаимодействии с селено- или тио- мочевидами бромпроизводные УК и ее метилового эфира образуют соединения, содержащие аминоселено- (или тиа)азольные фрагменты.

- Энантиоселективным окислением прохиральных сульфидов из УК 30% H_2O_2 с использованием в качестве катализатора систем ванадил ацетилацетоната с рядом хиральных органических лигандов синтезированы соответствующие оптически активные сульфоксиды.

- Систематически исследована реакция взаимодействия УК и ее пиразольного производного с диазометаном. Образующийся из последнего продукт с расширенным циклом С, метилированным фенольным гидроксилем и оксирановым кольцом по $C^1=O$ группе свидетельствует, что под действием диазометана протекают три последовательные взаимообусловленные реакции, что является необычным тандемным превращением.

- Впервые на основе УК осуществлен синтез халконов с различными заместителями, из которых действием различных окислительных систем получены другие классы флавоноидов (флавоны, флавонолы и дигидрофлавонолы).

- Исходя из фуранового производного – продукта внутримолекулярной циклизации монобромзамещенного УК – выполнен синтез ауранов и их анало-

гов.

• Среди синтезированных производных (+)- и (-)-УК выявлены образцы с выдающейся фармакологической активностью.

В итоге получены красивые ожидаемые и неожиданные результаты, большинство из которых соответствует мировому уровню и даже превышают его. Эти и другие результаты работы являются новыми, а их достоверность не вызывает сомнений.

Полученные в диссертации результаты могут быть использованы в МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), ИФАВ РАН (Черноголовка), ИТХ УрО РАН (Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), ИНК РАН (Уфа), УФИХ РАН (Уфа), ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), ИрИОХ СО РАН (Иркутск), ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (Казань).

3. Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности

Диссертационная работа О.А. Лузиной соответствует заявляемой специальности 02.00.03 – Органическая химия. В ходе выполнения диссертационной работы соискатель синтезировала и охарактеризовала новые соединения, открыла новые реакции УК и ее производных, развила рациональные пути синтеза сложных молекул, исследовала стереохимические закономерности химических реакций, что соответствует пунктам 1-3, 10 Паспорта специальности 02.00.03 – Органическая химия ВАК Министерства образования и науки РФ в редакции от 11.11.2011 г.

4. Общая оценка содержания диссертационной работы, степени ее завершенности и качества оформления

Диссертационная работа изложена на 334 страницах, состоит из введения, обзора литературы на тему «Биологическая активность усниновой кислоты и ее производных», обсуждения собственных результатов (в том числе и главы о фармакологических исследованиях), экспериментальной части, выводов, списка сокращений и обозначений, библиографического списка из 338 наименований и приложения.

Обзор литературы, посвященный описанию токсикологических и разнообразных фармакологических свойств (+)- и (-)-энантиомеров усниновой кислоты и их химических модификатов, написан научно, квалифицированно, грамотно. В нем отмечается, что в отличие от терпеноидов и алкалоидов, получивших широкое применение в качестве субстратов для синтеза лекарственных

веществ, незаслуженно мало используются соединения дибензофуранового ряда, относящиеся к классу полифенолов, как основы для создания новых фармакологических агентов. В заключение, диссертантом сделан вывод о том, что исследования последних десятилетий создают предпосылки введения в терапию ряда социально-значимых заболеваний препаратов на базе растительного метаболита класса дибензофуранов – УК. Широкое распространение ее в различных видах лишайников, простота процедуры выделения и доступность сырья, высокая оптическая чистота придают особую привлекательность этому метаболиту. Отмечается также, что широкому применению самой УК как лечебного препарата препятствует существенный токсический эффект, связанный с гепатотоксичностью. Поэтому в мировой литературе неоднократно предпринимались попытки провести химическую модификацию УК с целью уменьшить токсичность и усилить (или изменить) фармакологические свойства. Однако спектр известных химических превращений УК, подробно описанных в обзоре с участием соискателя [Соколов Д.Н., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Усниновая кислота: получение, строение, свойства и химические трансформации // Успехи химии. – 2012. – №8. – С. 747-768.] достаточно узок, что объясняется большим набором реакционноспособных функциональных групп, взаимное влияние которых приводит к малопредсказуемым результатам и сложным реакционным смесям. Все вышесказанное свидетельствует о неисчерпанном потенциале молекулы УК в качестве объекта для химических трансформаций в направленном синтезе биологически активных веществ.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов и является логическим продолжением обзора литературы. Она полностью отражает весь ход проделанной работы и выводы по диссертации.

Экспериментальная часть демонстрирует методы, предпринятые для выполнения поставленной цели. Даны физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ. Все результаты представлены в удобной для восприятия форме. Особо понравилось присутствие в этой части работы, наряду с названиями синтезированных производных УК по номенклатуре ИЮПАК, их формул, что существенно облегчает восприятие материала. Восхищает постановка эксперимента и трактовка полученных данных, подтверждающая высокую научную эрудицию диссертанта. О высоком профессионализме автора, как в экспериментальном, так и теоретическом плане свидетельствуют также данные не только о целевых, но и о побочных продуктах реакций и объяснение возможных путей их образования.

Следует отметить как несомненное достоинство работы корректное исполнение структурных исследований, указывающих на высокую квалификацию соискателя в области физико-химических исследований органических соедине-

ний. Применение и умелое использование современных и традиционных методов выделения, идентификации и анализа (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, тонкослойная хроматография и др.) обеспечивает высокую степень **достоверности** полученных данных и сделанных на их основе выводов.

В целом, содержание диссертации соответствует цели работы. Она представляется как **завершенное** научное исследование, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Исходя из вышеизложенного, очевидно, что научная новизна исследования, достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений. Результаты исследований О.А. Лузиной значимы для науки и практики и могут быть использованы в направленном синтезе биологически активных соединений, в том числе и медицинского назначения.

5. Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

По теме диссертации опубликовано: 33 публикации (25 статей, включая 3 обзора, в рецензируемых отечественных и международных журналах и 8 патентов), тезисы 20 докладов на российских и международных конференциях, созданы 3 лабораторных регламента.

Результаты работы докладывались на следующих конференциях: 2nd Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (Новосибирск, 2010), XIII Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010), Конференция с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2010), XIV Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2011), «Current topics in organic chemistry» (Novosibirsk, 2011), VII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2011), V Всероссийская конференция с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 2012), Международная конференция «Биология – наука XXI века» (Москва, 2012), 3rd International Influenza Meeting (Münster, Germany, 2012), Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), X-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Tashkent-Bukhara, Republic Uzbekistan, 2013), Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) (Москва, 2013), 26th International Conference on Antiviral Research (ICAR) (San Francisco, CA, 2013), Научно-практическая конференция

«Диагностика и профилактика инфекционных болезней» (Новосибирск, 2013), Sibirian winter conference "Current topic in organic chemistry" (Шерегеш, Россия, 2015), Вторая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2015) (Новосибирск, 2015), IX Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Москва, 2015), Второй Междисциплинарной Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии – МедОргБиоХим2015 (МОБИ - Хим2015) (Крым, Новый свет, 2015).

Автореферат работы, как по структуре, так и по сути изложения полученных результатов полностью и верно отражает содержание диссертации.

6. Замечания по диссертационной работе и ее автореферату

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, а имеющиеся сводятся к следующему:

1. Не совсем понятно, почему при окислении сульфидов **161** и **163** до сульфонов применяли избыток мета-хлорнадбензойной кислоты: 3, а не 2 экв. Вероятнее всего, побочных процессов при этом удалось бы избежать без применения восстановителя Na_2SO_3 . Причем расход дорогого реагента был бы меньшим.

2. В схеме электрофильного бромирования УК на стр. 106 имеется ошибка в формуле его дибромпроизводного (нет второго атома Br) и отсутствует его номер (**158**).

3. В экспериментальной части для ряда соединений [(+)-**62**, (+)-**75**, (+)-**77**, (+)-**98**, (+)-**99**, (+)-**100**, (+)-**132**, (+)-**202**, (+)-**204**, (+)-**233**, (+)-**265**, (+)-**266**] приведены температуры плавления с интервалом от 3 до 5°C.

4. В диссертации и ее автореферате имеются неудачные выражения (стр. 267, «Конверсию субстрата осуществляют по ТСХ»), опечатки (стр. 3, 9, 58, 62, 66, 71, 133, 154, 225, 249, 275 диссертации; стр. 14, 18, 27 автореферата), повторы («ингибирует» – стр. 18, «аппарат веретена» – стр. 45, в 10 выводе слово «соединений» звучит трижды), орфографические и синтаксические ошибки (например, выделяется запятой слово «однако» в начале предложения и не выделяется вовсе «кроме того»), но их немного.

Сделанные замечания не затрагивают сущности работы, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и не умаляют теоретической и практической значимости диссертационной работы.

Заключение

Оценивая докторскую диссертационную работу О.А. Лузиной в целом,

отмечаю, что она соответствует специальности «02.00.03 – Органическая химия» и является актуальной, цельной, законченной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. По своей научной новизне, практической значимости и объему полученных данных она соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней ...» ВАК Минобрнауки РФ.

В докторской диссертации О.А. Лузиной изложены научно обоснованные технические, технологические и иные решения в области органической химии, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны. Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне, а сама диссертация написана хорошим научным языком, грамотно и аккуратно.

Считаю, что автор диссертационной работы, О.А. Лузина, вне сомнений, является высококвалифицированным химиком и достойна присуждения ей ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент
заведующий лабораторией
биорегуляторов насекомых
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Уфимский институт химии РАН»
доктор химических наук, профессор,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации
и Республики Башкортостан

Ишмуратов
Гумер Юсупович

450054, Уфа, пр-т Октября, 71
ФГБУН «Уфимский институт химии РАН»
+7(347)2355801
insect@anrb.ru

Подпись Г.Ю. Ишмуратова заверяю:

Ученый секретарь УФИХ РАН
д.х.н., профессор



Ф.А. Валеев

«11» апреля 2016 г.