

О Т З Ы В

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.

Одной из наиболее важных задач органической химии неизменно остается создание новых лекарственных препаратов. Несмотря на то, что в последнее время наблюдается тенденция по направленному конструированию новых лекарственных препаратов на основе рационального дизайна исходя из данных о потенциальных мишенях, тем не менее поиск новых лекарственных препаратов среди природных соединений попрежнему остается актуальным. Это объясняется рядом факторов, наиболее важными из которых является то, что такие соединения выделяются из возобновляемого сырья и то, что химики получают в свое распоряжение синтоны, получение которых методами органической химии потребовало бы сложных многостадийных синтезов, с большим числом отходов со всеми вытекающими последствиями для окружающей среды. В связи с этим диссертационная работа Лузиной Ольги Анатольевны, направленной на разработку методов химической трансформации выделенных из природного сырья оптически активных изомеров усниновой кислоты и определение физиологической активности полученных соединений, безусловно является актуальной. Актуальность данной работы также подтверждает тот факт, что данная работа проводилась как в рамках многочисленных проектов Российского фонда фундаментальных исследований, так и в рамках Федеральной целевой программы "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу" (В частности, выполнение НИОКР «Доклинические исследования противотуберкулезного лекарственного средства на основе полусинтетических производных усниновой кислоты»).

Диссертационная работа Лузиной О.А. изложена на 334 страницах и содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы на тему «Биологическая активность усниновой кислоты и её производных», две главы посвященные обсуждению результатов (синтез и биологическая активность полученных соединений), экспериментальная часть, выводы, список сокращений, список литературы насчитывающий 338 наименований и приложения.

Обзор литературы посвящен описанию биологической активности как (+) и (-)-энантиомеров усниновой кислоты, так и ряда производных, полученных на их основе. В целом обзор дает представления как о потенциале применения производных усниновой кислоты, так и о проблемах использования этих соединений в фармакологии. В частности, отмечается высокая гепатотоксичность и рассматриваются попытки снижения токсичного эффекта за счет внесения в структуру усниновой кислоты различных модификаций. Автор в обзоре практически не затрагивает химические аспекты модификации исходной усниновой кислоты, что можно признать оправданным учитывая тот факт, что автором был опубликован подробный обзор на данную

Во второй главе рассмотрены результаты проделанной работы, направленной на химическую трансформацию молекулы усниновой кислоты. Разработаны методы

направленного синтеза эфиров усниновой кислоты по гидроксильным группам, позволяющие получать метиловый или полифторсодержащие эфиры усниновой кислоты селективно по гидроксильной группе у 7-го атома углерода. Показано, что образование метилового эфира по 9-ому фенольному гидроксилу происходит после разрушения связывающей его водородной связи при действии диазометана на соответствующие производные усниновой кислоты.

Изучено взаимодействие усниновой кислоты и некоторых ее производных с диазометаном. Показано, что реакция протекает по нескольким направлениям, среди которых расширение цикла, образование оксиранового цикла по карбонильной группе и образование метилового эфира. Показано, что восстановление карбонильных групп усниновой кислоты комплексными гидридами бора проходит последовательно. Наиболее реакционноспособна эндоциклическая карбонильная группа, восстановление её протекает стереоселективно. Карбонильная группа $C13=O$ восстанавливается лишь при повышенной температуре и не стереоселективно. Изучение механизма реакции на примере взаимодействия пиразольного производного усниновой кислоты с боргидридом натрия в различных условиях позволяет предположить, что восстановление карбонильной группы $C13=O$ протекает через образование пара-хинонметидного интермедиата.

Разработан новый метод окисления усниновой кислоты и ее производных органическими надкислотами. Показано, что взаимодействие происходит по кольцу А усниновой кислоты и сопровождается разрушением ароматической системы и образованием соединений, содержащих эпоксидные циклы. Установлено, что эпоксидирование двойной связи протекает стереоспецифично.

Разработан один из наиболее удобных и перспективных путей к дальнейшей функционализации усниновой кислоты - бромирование усниновой кислоты и её метилового эфира. Показано, что реакция протекает по ацетильной группе в кольце А усниновой кислоты. Установлено, что селективность бромирования определяется силой внутримолекулярных водородных связей, разрушение одной из них через синтез метилового эфира усниновой кислоты существенно облегчает реакцию электрофильного бромирования по соседней ацетильной группе.

Реакцией бромпроизводных усниновой кислоты и её метилового эфира с тиолами, тиюамидами, тиомочевинами и тиосемикарбазидами синтезированы библиотеки новых серусодержащих производных усниновой кислоты. Показано, что реакция протекает по пути нуклеофильного замещения атома брома серуцентрированными нуклеофилами. Реакцией с тиолами получены тиоэфиры, дальнейшее окисление которых ведёт к сульфонам и сульфоксидам. Изучены возможности энантиоселективного окисления тиоэфиров в сульфоксиды, исследовано влияние структуры тиоэфира на диастереомерный избыток сульфоксида. Реакцией с тиюамидами, замещёнными тиомочевинами и замещёнными тиосемикарбазидами синтезированы производные усниновой кислоты, содержащие тиазольный цикл с варьированием заместителя в нём.

Изучены реакции бромпроизводных усниновой кислоты и её метилового эфира с О-, N- и С- центрированными нуклеофилами. Показано, что в зависимости от условий реакции взаимодействие с кислородцентрированными нуклеофилами протекает либо по пути внутримолекулярной циклизации, либо с нуклеофильным замещением атома брома и образованием эфиров, либо в случае дибромпроизводного усниновой кислоты по двум этим направлениям одновременно. Установлено, что реакция бромпроизводного

усниновой кислоты с N- и C-центрированными нуклеофилами приводит лишь к продукту внутримолекулярной циклизации, взаимодействие с образованием новых C-N и C-S связей возможно лишь в реакции нуклеофильного замещения брома в бромпроизводном метилового эфира усниновой кислоты.

Разработан метод цианэтилирования усниновой кислоты, показано, что реакция идёт селективно по пути C-алкилирования в одной из двух ацильных групп. На основе усниновой кислоты и её производных синтезированы новые соединения, содержащие по два цианэтильных фрагмента.

Разработаны методы получения соединений с флавоноидными остовами на основе усниновой кислоты. Осуществлен четырёхстадийный синтез на базе остова усниновой кислоты соединений, содержащих структурный фрагмент халконов. Дальнейшей модификацией халконов синтезированы флавонолы, дигидрофлавонолы и флавононы. Исходя из бромпроизводного усниновой кислоты, по реакции с ароматическими и алифатическими альдегидами синтезированы соединения, содержащие структурный фрагмент ауранов и подобные им соединения.

Глава написана очень детально. Подробный анализ спектральных данных, широкое применение различных физико-химических методов (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА, различные виды хроматографии), детальное исследование как целевых продуктов реакции, так и в ряде случаев побочных продуктов не оставляет никаких сомнений в достоверности и корректной интерпретации полученных результатов. В целом работу отличает продуманность экспериментов. Вызывает восхищение объем проделанной работы. Автором было получено и охарактеризовано более сотни новых соединений, большинство из которых являются оптически активными соединениями. Все это свидетельствует о высокой квалификации соискателя.

В следующей главе приведены результаты фармакологических испытаний производных усниновой кислоты. В результате исследования различных видов биологической активности было установлено, что ряд соединений можно рассматривать в качестве соединений-лидеров для разработки новых лекарственных препаратов.

Результаты работы были представлены на ряде конференций: 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 8 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), Xth 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).

Всего 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.

Выводы обоснованы и соответствуют представленному материалу. Автореферат и имеющиеся публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Замечания по существу диссертационной работы Лузиной О.А. отсутствуют. В целом работа производит очень хорошее впечатление. Встречающиеся в работе в небольших количествах опечатки, неточные или не корректных выражения (например, 7 days вместо 7 дней на стр. 106, от вместо или на стр. 110, reflux на стр. 119 и др., опечатка в схеме 31, стр. 106, сокращения названия белков на разных языках) не имеют отношения к существу работы.

В целом диссертационная работа Лузиной О.А. соответствует заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия, является актуальной законченной научной работой, выполненной на высоком научном уровне. Постановка исследования, использованные методы и полученные результаты свидетельствуют о высокой квалификации автора. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в пункте 9 «Положения о присуждении ученых степеней...» ВАК Минобрнауки РФ так как является важным систематическим исследованием, в ходе которого решена актуальная научная проблема, связанная с созданием новых подходов к синтезу биологически активных соединений на основе усниновой кислоты и поиску на их основе новых лекарственных препаратов, направленных на лечение социально-значимых заболеваний, а Лузина Ольга Анатольевна, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. Тел. (383) 363-51-82, E-mail silnik@niboch.nsc.ru

Д.х.н., ст.н.с., зав. лаб. Органического синтеза ИХБФМ СО РАН
Сильников Владимир Николаевич

Д.х.н., ст.н.с.,

Подпись Сильникова В.Н. заверяю

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН, к.х.н.



Сильников В.Н.

Пестряков П.Е.