

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки

Новосибирского института органической химии им. Н.Н.  
Ворожцова СО РАН



д.ф.-м.н.

Багрянская Е.Г.

9 февраля 2016 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по диссертационной работе **Лузиной Ольги Анатольевны** на тему «**Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты**», выполненной в Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН. В период подготовки диссертации Лузина О.А. работала в НИОХ СО РАН в должности старшего научного сотрудника.

#### Выписка из протокола заседания Ученого Совета

**Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского  
института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН**

**№ 1 от 09 февраля 2016 года.**

**Председатель Ученого Совета:** д.ф.-м.н.Багрянская Е.Г.

**Секретарь Ученого Совета:** к.х.н. Халфина И.А.

**Присутствовали:** д.х.н. Бардин В.В., д.х.н. Волчо К.П., д.х.н. Зибарев А.В., к.х.н. Кириллук И.А., к.х.н. Мажукин Д.Г., д.х.н. Малыхин Е.В., к.х.н. Маматюк В.И., д.х.н. Меженкова Т.В., д.х.н. Салахутдинов Н.Ф., к.х.н. Тихова В.Д., д.х.н. Тихонов А.Я., д.х.н. Ткачёв А.В., к.х.н. Тормышев В.М., д.б.н. Толстикова Т.Г., д.х.н. Третьяков Е.В., д.х.н. Шелковников В.В., д.х.н. Шульц Э.Э. и научные сотрудники института.

#### ПОВЕСТКА ДНЯ

Обсуждение диссертационной работы старшего научного сотрудника Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН к.х.н. **Лузиной Ольги Анатольевны** на

тему «Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - «Органическая химия». Научный консультант - заведующий Отделом медицинской химии д.х.н., проф. Салахутдинов Н.Ф.

#### **СЛУШАЛИ:**

1. Научный доклад Лузиной О.А. о выполненной диссертационной работе «Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты».

После доклада соискателю были заданы следующие вопросы, на которые были даны исчерпывающие ответы:

1) Что вкладывается в понятие биологическая активность и чем биологическая активность отличается от фармакологической?

2) Какими методами устанавливалась структура соединений, полученных по реакции усниновой кислоты с диазометаном?

3) Является ли реакция расширения цикла уникальной для усниновой кислоты?

2. Отзыв рецензента д.х.н. Сильникова В.Н. на диссертационную работу положительный.

По диссертационной работе Лузиной Ольги Анатольевны на тему «Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты» Ученый Совет Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН вынес следующее заключение:

#### **1. Актуальность работы.**

Важным направлением медицинской химии, позволяющим получать новые, эффективные и селективные препараты, является использование синтетических трансформаций природных соединений. Наиболее эффективным является вовлечение в синтез соединений, обладающих нативной биологической активностью и имеющих доступную сырьевую базу. Исследования последних десятилетий дали основания возлагать надежды на введение в терапию ряда социально значимых болезней препаратов на основе распространённого лишайникового метаболита класса дибензофуранов – усниновой кислоты. Широкое распространение её в разных видах лишайников, простота процедуры выделения из растительного сырья, высокая оптическая чистота придаёт особую привлекательность этому соединению. Экономическую целесообразность использованию усниновой кислоты придаёт возможность выделения её из смеси лишайников, присутствующей в отходах лесопереработки. Диапазон биологической активности усниновой кислоты (противовоспалительная, противовирусная, противоопухолевая и т.д.) также привлекает к ней пристальный интерес исследователей, однако, ряд исследований выявил существенный токсический эффект усниновой кислоты в диапазо-

не эффективных концентраций, ассоциированный с гепатотоксичностью. В то же время, данные последних десятилетий по биологической активности усниновой кислоты и её производных, свидетельствуют о значительном, но далеко не исчерпанном, потенциале этой молекулы в качестве объекта для химических трансформаций, позволяющих получить препараты с высокой биологической активностью. Однако, спектр известных химических трансформаций усниновой кислоты достаточно узок, поскольку широкому использованию усниновой кислоты в тонком органическом синтезе препятствует большой набор функциональных групп, высокая реакционная способность и взаимное влияние которых приводит к малопредсказуемым результатам и сложным реакционным смесям. По этой причине химические модификации усниновой кислоты с целью получить перспективных фармакологических агентов путём уменьшения токсичности и увеличения биологической активности являются актуальным направлением исследований.

## **2. Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ.**

Диссертация О.А. Лузиной 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.), проекта РФФИ № 130-03-00810, государственных контрактов № 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»; № 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», № 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..

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 2 от 11 мая 2012 г.).

**3. Цель работы.** Исследование синтетических трансформаций усниновой кислоты с целью получения её новых производных, обладающих ценными биологическими, в том числе фармакологическими, свойствами.

**4. Личный вклад автора.** Результаты, представленные в работе, получены Лузиной О.А. или при её непосредственном участии. Лузина О.А. внесла основной вклад в формирование общего направления исследования, в постановку конкретных задач работы и разработку методов их решения, в описание и интерпретацию результатов.

**5. Обоснованность и достоверность результатов исследования.** Основные положения диссертационной работы базируются на фундаментальных принципах современной органической химии, широком теоретическом и экспериментальном материале. Достоверность полученных в работе результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывают сомнений, поскольку работа выполнена на высоком научном и экспериментальном уровне с использованием современных методов органической химии и физико-химических методов исследования.

**6. Соответствие диссертации формуле специальности.** В соответствии с формулой специальности **02.00.03 - Органическая химия** п. 1, 2, 4 и 7, охватывающей проблемы установления структуры и исследования реакционной способности органических соединений, направленного синтеза соединений с новыми структурами, проблемы выделения и очистки новых соединений, развития теории химического строения органических соединений и выявления закономерностей типа «структура – свойство», в диссертационном исследовании Лузиной О.А. осуществлены синтез, выделение, очистка и установление строения новых производных распространённого вторичного метаболита лишайников - усниновой кислоты, разработаны методы селективной химической модификации отдельных функциональных групп усниновой кислоты, разработаны новые синтетические методы, приводящие к соединениям с новыми фармакофорными фрагментами и открывающие широкие возможности для дальнейшей модификации усниновой кислоты. На основе разработанных синтетических методов синтезированы библиотеки производных как (+)-, так и (-)-усниновых кислот, в результате биотестирования которых впервые выявлены соединения с высокой биологической активностью

#### **7. Научная новизна и практическая значимость.**

В целом, проведено планомерное исследование химической модификации усниновой кислоты. Разработаны синтетические методы, позволяющие направленно вводить фармакофорные фрагменты в разные части молекулы усниновой кислоты и приводящие к широкому спектру оптически активных производных разнообразных структурных типов.

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 мети-

лового эфира. Модификация условий реакции способствует более глубокому взаимодействию с вовлечением в реакцию пяти молекул диазометана и приводит к образованию соединений с аннелированными кольцу А усниновой кислоты пирановым и фурановым циклами. Установлено, что образование оксиранового цикла по карбонильной группе протекает стереоспецифично.

Показано, что восстановление карбонильных групп усниновой кислоты комплексными гидридами бора проходит последовательно. Наиболее реакционноспособна эндоциклическая карбонильная группа, восстановление её протекает стереоселективно. Карбонильная группа  $C^{13}=O$  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  $C^{13}=O$  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, тиоамидами, 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 тиоамидами, 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 O-, N-, и C-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-C 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.

Практическая ценность проведенного исследования связана с разработкой оригинальных методов синтеза новых биологически активных соединений. Впервые выявлены соединения с высокой противотуберкулёзной активностью, с цитотоксическими свойствами в отношении опухолевых линий клеток крови, с выдающейся ингибирующей способностью по отношению к ферментам репарации ДНК, с вирусингибирующими свойствами в отношении вируса гриппа А, с существенным гиполипидемическим потенциалом, а также соединения, проявляющие инсектицидную активность в комбинации с биоагентом. Практическая значимость подтверждается 8 патентами на изобретение РФ и тремя лабораторными регламентами.

**8. Публикации, отражающие основное содержание, результаты и выводы работы.** Основные положения диссертации отражены в 31 публикации, в том числе 23 статьях (включая 1 обзор), опубликованных в научных журналах, рекомендованных ВАК, и 8 патентах, а также в тезисах 20 докладов на конференциях.

## ПОСТАНОВИЛИ:

1. Диссертационная работа **Лузиной Ольги Анатольевны** на тему «**Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты**» обладает научной новизной, выводы обоснованы и имеют теоретическое и практическое значение. В результате проведенной соискателем работы проведено планомерное исследование возможностей химической модификации усниновой кислоты и разработаны синтетические методы, приводящие к широкому спектру биологически активных соединений разнообразных структурных типов, что является значительным научным достижением. По новизне и актуальности полученных результатов, научно-методическому уровню и практической значимости диссертация О.А. Лузиной отвечает всем требованиям ВАК (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

2. Учитывая научную подготовленность Лузиной О.А., способность самостоятельно решать сложные научные проблемы, ставить сотрудникам научные задачи, Ученый Совет Учреждения Российской академии наук Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН рекомендует диссертацию Лузиной О.А. «**Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты**» к защите по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

3. Результаты работы Лузиной О.А. рекомендуется использовать в научных исследованиях лабораторий, занимающихся изучением химии природных соединений, а также синтезом физиологически активных веществ НИОХ СО РАН и других институтов (ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, МГУ им. М.В. Ломоносова, ИОФХ КНЦ РАН им. А. Е. Арбузова, ИрИХ СО РАН им. А.Е. Фаворского, ИФАВ РАН, ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, ТИБОХ ДВО РАН им. Г. Б. Елякова).

Присутствовало на заседании: 19 членов Ученого Совета.

**Результаты голосования:** «за» – 19, «против» – 0, «воздержалось» – 0.

Директор НИОХ СО РАН

Председатель Ученого Совета, д.ф.м.н.

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, юр.н.



 Е.Г. Багрянская

 И.А. Халфина