

УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирского института
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук,
д.ф.-м.н., профессор
Е.Г. Багрянская



" 11 " февраля 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Диссертация Ван Цзяин «Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформаций 2'-гидроксиалконов и их предшественников» выполнена в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Ван Цзяин проходила научно-исследовательскую практику в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН.

В 2020 г. соискатель Ван Цзяин окончила магистратуру Новосибирского государственного университета (НГУ) по специальности 04.04.01 «Химия», с 1 сентября 2020 г. и по настоящее время обучается в очной аспирантуре НГУ.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 10 февраля 2025 г. Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого совета НИОХ СО РАН 11.10.2022 (протокол № 7), с учетом изменений и уточнений в окончательной редакции - на заседании Ученого совета НИОХ СО РАН 26.02.2025 (протокол № 3).

Научный руководитель – д.х.н. Политанская Лариса Владимировна занимает должность заведующей Лабораторией изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., доцента кафедры органической химии факультета ФМ и ЕН Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН) Куликовой Ларисы Николаевны на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Ван Цзяин посвящена поиску подходов к получению новых фторированных производных флаванона и флавонола в качестве синтетических аналогов активных растительных метаболитов – флавоноидов, являющихся ценными объектами биологических исследований. Получены серии флаванонов и их бензилиденовых производных при взаимодействии функционализированных фторфенолов (2-гидроксиацетофенонов и силильных производных 2-гидроксиэтилбензолов) с бензальдегидами в присутствии моногидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (*p*-TSA·H₂O). Предложен эффективный метод синтеза фторированных флаванонов из 2'-гидроксиалконов в присутствии хлорида железа(III) в этиловом спирте. Реализована I₂-катализируемая окислительная циклизация производных 2'-гидроксиалкона в ДМСО с образованием флавонов. Синтезированы представительные ряды фторсодержащих флаванонов и флавонов и осуществлен анализ данных по цитотоксической и противовирусной активности этих соединений в зависимости от структуры.

Актуальность темы исследования. Разработка новых лекарственных препаратов для лечения социально опасных заболеваний является одним из приоритетных направлений современных исследований в области здравоохранения РФ. Признанным научным подходом к решению этой задачи служит получение больших серий новых структурных аналогов активных природных соединений, их биологический скрининг, анализ «структура – активность», выбор соединений-лидеров и их дальнейшее углубленное исследование в качестве драг-кандидатов. Флавоноиды (включая флаваноны и флавоны), представляют собой важный класс кислородсодержащих гетероциклических соединений, которые проявляют широкий спектр разнообразной биологической активности, обладая при этом весьма примечательными свойствами пищевой ценности и терапевтической значимости для человека. Из-за присутствия хромонового фрагмента в различных фармакологически активных молекулах и натуральных продуктах, этот структурный остов считается одним из ключевых фармакофорных элементов в области разработки и открытия лекарственных средств.

Целью диссертационной работы являлся поиск новых синтетических стратегий получения фторсодержащих производных хромона, поскольку известно, что включение фтора в биоактивные молекулы является актуальным подходом к их структурной модификации. Несмотря на огромный интерес химиков к получению этих чрезвычайно востребованных структур, использование в синтезах субстратов, содержащих несколько атомов галогенов, в частности, производных полифторфенолов, практически не изучено. При этом значительный биологический потенциал флаванонов и флавонов, позволяет предположить, что фторированные представители класса хромона могут оказаться ценными объектами биологических исследований.

Научная новизна. Разработана новая эффективная методика синтеза моно- и дифторированных 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса с использованием трифторметансульфоновой кислоты. На основе этих соединений синтезирован широкий ряд новых замещенных 2'-гидроксиалконов, содержащих атомы фтора в обоих ароматических фрагментах.

Исследовано взаимодействие фторированных фенольных производных (2-гидроксиацетофенонов, силильных производных 2-гидроксиэтинилбензолов) с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H₂O. В условиях одnoreакторного метода получен представительный ряд новых фторированных флаванонов, а также их 3-бензилиденовых производных, в том числе, содержащих фторированный циннамоильный фрагмент в положении 8.

Продемонстрирована возможность селективного *p*-TSA-катализируемого синтеза фторированных флаванонов из 2'-гидроксиалконов.

Исследована трансформация фторированных 2'-гидроксиалконов в присутствии FeCl₃·6H₂O в спиртовых средах при различных температурах. Впервые показана возможность использования каталитической системы FeCl₃·6H₂O / EtOH для эффективного синтеза флаванонов. С использованием разработанного метода получен широкий ряд новых фторированных флаванонов, в том числе, содержащих MeO-группу в качестве заместителя.

Синтезирована представительная серия фторсодержащих флавонов путем окислительной циклизации 2'-гидроксиалконов в реакционной системе I₂ / ДМСО.

Реализация разработанных подходов к фторированным производным хромона дала возможность коллегам из Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера провести первичный скрининг их биологических свойств. Осуществлен анализ «структура – биологическая активность». Показано, что обнаруженная ингибирующая активность ряда фторированных флаванонов и флавонов по отношению к

вирусу гриппа A/Puerto Rico/8/34(H1N1) в первую очередь связана с количеством и расположением атомов фтора в бензольном фрагменте, в то время как цитотоксичность тестируемых соединений в основном определяется природой и положением заместителя (F, CF₃, OMe) в арильном фрагменте. Обнаружено, что дифторированные флаваноны и флавоны, с *p*-MeOC₆H₄-фрагментом обладают наиболее ярко выраженным и селективным противовирусным эффектом, что делает эти структуры перспективными для дальнейших углубленных исследований в роли драг-кандидатов.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза ранее не описанных фторированных производных флаванонов и флавонов, с использованием которых могут быть получены ряды новых биологически активных соединений. По результатам проведенного под руководством д.б.н. В.В. Зарубаева (Санкт-Петербургский НИИ им. Пастера) исследования цитотоксической и противовирусной активности фторированных производных хромона установлено, что около 30% протестированных соединений являются эффективными ингибиторами вируса гриппа А (H1N1), что характеризует полученную серию как перспективную для дальнейшей разработки. Выявленные закономерности взаимосвязи «структура – активность» помогут в выборе путей дальнейших модификаций этих соединений. Обнаружены высоко эффективные низкотоксичные противовирусные агенты, механизм биологического действия которых требует дальнейшего углубленного исследования.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы проводился анализ известных подходов классического органического синтеза к получению флаванонов и флавонов, адаптация существующих методик или разработка оригинальных методов получения фторированных производных, синтез представительных рядов фторсодержащих гетероциклов хромонового ряда и исследование зависимости «структура – активность» полученных соединений в качестве ингибиторов вируса гриппа А (H1N1). Выделение и очистка промежуточных и целевых соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной и препаративной тонкослойной хроматографии, перекристаллизации. Строение и чистоту полученных соединений определяли комплексом современных физико-химических методов: ЯМР на ядрах водорода, углерода и фтора, масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектрометрии, элементного анализа, определения интервалов температуры плавления, рентгеноструктурного анализа.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и воспроизводимостью их результатов, а также использованием современных физико-химических методов установления строения. Строение впервые полученных соединений доказано методами ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и масс-спектрометрией высокого разрешения.

Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях

Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 Органическая химия.

Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательской практике НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций (ИОХ РАН, ИОС УрО РАН, РУДН, ИНЭОС РАН, ИРИХ СО РАН, и др.) работающих в областях органического синтеза и медицинской химии.

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях и тезисы 11 докладов на конференциях. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертационной работы.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Politanskaya L., **Wang J.**, Troshkova N., Chuikov I., Bagryanskaya I. One-pot synthesis of fluorinated 2-arylchroman-4-one derivatives from 2-(triisopropylsilyl)ethynylphenols and aromatic aldehydes. *J. Fluorine Chem.* 263 (2022) 110045
2. Troshkova N., Politanskaya L., Bagryanskaya I., Chuikov, I., **Wang J.**, Ilyina, P. Mikhalski M., Esaulkova Ia., Volobueva A., Zarubaev V. Fluorinated 2-arylchroman-4-ones and their derivatives: synthesis, structure and antiviral activity. *Molecular Diversity.* 28 (2024) 3635-3660
3. Troshkova N., Politanskaya L., **Wang J.**, Niukalova M., Khasanov S., Esaulkova Ia., Zarubaev V., Boltneva N., Rudakova E., Kovaleva N., Serebryakova O., Makhaeva G., Valuiskey N., Ibragimova U., Litvinov R., Babkov D., Usenov K., Chertenkov M., Pokrovsky M., Cheresiz S., Pokrovsky A. Efficient synthesis and evaluation of therapeutic potential of fluorine containing 2-arylchromen-4-ones. *Molecular Diversity.* (2024) Doi: 10.1007/s11030-024-10925-6
4. **Wang J.**, Politanskaya L., Selivanov B., Esaulkova Ia., Volobueva A., Zarubaev V. FeCl₃·6H₂O-mediated cyclization of fluorinated 2'-hydroxychalcones in alcohol medium into flavanones with antiviral activity. *J. Fluorine Chem.* 280 (2024) 110371

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. **J. Wang**, Л. Политанская. Взаимодействие ацетиленового производного 2,4-дифторфенола с бензальдегидами в присутствии моногидрата *пара*-толуолсульфокислоты. Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии-2022» (Кемеровская обл., п. Шерегеш, 2022, С. 61).

2. J. Wang. Разработка подходов к получению фторсодержащих производных 2-арилхроман-4-онов. 60-я Международная научная студенческая конференция МНСК-2022 (Новосибирск, 2022, С. 95).
3. Н.М. Трошкова, J. Wang, И.Ю. Багрянская, Л.В. Политанская. Синтез фторированных производных 2-арилхроман-4-она. Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2022, С. 73).
4. Ц. Ван. Синтез и оценка противовирусной активности фторированных производных хромона. 61-я Международная научная студенческая конференция МНСК-2023 (Новосибирск, 2023, С. 80).
5. Н.М. Трошкова, J. Wang, В.В. Зарубаев, П. Ильина, М. Михальский, А.С. Волобуева, И.Ю. Багрянская, И.П. Чуйков, Л.В. Политанская. Синтез, структура и противовирусная активность фторсодержащих 2-арилхроман-4-онов и их производных. Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023, С. 102).
6. Н.М. Трошкова, J. Wang, Л.В. Политанская. Синтез новых фторсодержащих 2-арилхромен-4-онов. Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023, С. 158).
7. Л.В. Политанская, Н.М. Трошкова, J. Wang. Синтетические подходы к фторированным производным хромена на основе трансформаций 2-гидроксиацетофенонов. Международная конференция по химии «Байкальские чтения – 2023» (Иркутск, 2023, С. 189).
8. Н.М. Трошкова, Л.В. Политанская, J. Wang, В.В. Зарубаев, П. Ильина, М. Михальский, А.С. Волобуева, И.П. Чуйков, И.Ю. Багрянская. Синтез и противовирусные свойства фторированных производных хромона. Международная конференция по химии «Байкальские чтения – 2023» (Иркутск, 2023, С. 206).
9. Политанская Л.В., Трошкова Н.М., Wang J., Зарубаев В.В., Волобуева А.С., Есаулкова Я.Л. Разработка методов синтеза и исследование противовирусной активности фторсодержащих хромонов. Всероссийская научно-практическая конференция «Фторидные материалы и технологии» (Москва, 2024, С. 188).
10. Ван Цзян, Политанская Л.В. Исследование трансформаций фторированных 2-гидроксиалконов под действием $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в спиртовых средах. Всероссийская научно-практическая конференция «Фторидные материалы и технологии» (Москва, 2024, С. 195).
11. Н.А. Каверов, J. Wang, Л.В. Политанская. Синтез фторированных производных 3-арил-2-гидроксиацетофенонов. Всероссийская молодежная научная школа-конференция

«Актуальные проблемы органической химии-2024» (Кемеровская обл., п. Шерегеш, 2024, С. 115).

Вклад соискателя в публикациях. В публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента), является существенным или основным.

Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в разработке плана исследования, осуществлении химических экспериментов, выделении, очистке продуктов реакции, расшифровке спектров ЯМР, интерпретации результатов химических исследований, а также осуществлял подготовку материалов к отчетам и докладам по теме диссертации.

Во время выполнения диссертационной работы Ван Цзяин проявила себя трудолюбивым, внимательным и квалифицированным исследователем. В рамках освоения программы в аспирантуре она успешно прошла ряд учебных курсов по своей специальности, а также педагогическую практику.

Диссертация «Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформаций 2'-гидроксихалконов и их предшественников» Ван Цзяин рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на заседании Объединенного семинара Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Присутствовало на заседании 26 чел., в том числе 9 кандидатов наук и 11 докторов наук. Результаты голосования: "за" – единогласно, "против" – нет, "воздержалось" – __ нет, протокол № 1 от "14" февраля 2025 г.

Председатель семинара

Заместитель директора по научной работе, к.х.н.

Морозов Д.А.

Секретарь семинара,

к.х.н.

Оськина И.А.

27 февраля 2025 г.