

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»



А.А.Федянин

«20» ноября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на диссертационную работу **Мусияк Веры Васильевны** «Синтез и биологическая активность конъюгатов пурина с аминокислотами и гетероциклическими аминами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия при Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б. Н. Ельцина

Работа Мусияк В.В. «Синтез и биологическая активность конъюгатов пурина с аминокислотами и гетероциклическими аминами» относится к важному направлению органической химии – поиску новых физиологически активных веществ, обладающих, в частности, антибактериальной активностью. Поиск новых терапевтических агентов является важной задачей органической и медицинской химии. Особенную ценность представляют соединения, отличающиеся по механизму действия от известных препаратов, которые могут быть использованы для борьбы с резистентными штаммами.

Работы в области химии азотистых оснований, в частности, пурина представляются перспективным направлением органического синтеза, поскольку в ряду производных пурина известно множество соединений, в том числе природного происхождения, проявляющих высокую биологическую активность. Сочетание π -дефицитного цикла пиримидина и π -избыточного цикла имидазола, а также наличие нескольких нуклеофильных центров позволяют рассматривать пурин как перспективную платформу для различных синтетических модификаций.

Работа Мусияк В.В. посвящена получению новых соединений путем введения фрагментов аминокислот и гетероциклических аминов в положение C^6 пуринового цикла (менее распространенным направлением модификации по сравнению с N^9) и изучению их антигерпетической и антимикобактериальной активности.

Получение новых C^6 -замещенных производных пурина и изучение их активности в отношении возбудителей таких социально значимых заболеваний, как герпес и туберкулез, обуславливают **актуальность** данной работы.

Работа изложена на 145 страницах, имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения полученных результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы, включающего 196 наименований.

В литературном обзоре (Глава 1) приведен подробный анализ сведений о производных пурина, содержащих фрагменты аминокислот. Обобщены данные о методах синтеза этих соединений, основанных на модификации различных положений пуринового цикла, наиболее распространенным из которых является положение N^9 . Для получения N^9 -замещенных конъюгатов пурина с аминокислотами часто используется алкилирование пуринового фрагмента по положению N^9 соответствующими галогенпроизводными в присутствии основания. Автором уделено особое внимание вопросу региоселективности данной реакции. В обзоре достаточно широко представлены C^6 -замещенные производные, полученные по реакции нуклеофильного замещения (исходя из 6-хлорпурина), по реакции алкилирования (исходя из меркаптопурина) или по реакциям кросс-сочетания (исходя из 6-йодзамещенных пуринов). Описаны примеры синтеза производных пурина, содержащих фрагменты аминокислот в положениях C^2 , N^3 , N^7 , C^8 . Один из разделов обзора посвящен биологической активности рассмотренных соединений. Отмечена противовирусная активность пролекарств различных препаратов нуклеозидной природы, активность структурных аналогов *S*-аденозил-(*S*)-гомоцистеина в отношении SAM-зависимых метилтрансфераз, антимикобактериальная, противоопухолевая и цитокининовая активность различных конъюгатов пурина с аминокислотами. Представленные данные подтверждают *перспективность* выбранного автором направления исследования.

Обсуждение результатов (Глава 2) включает несколько разделов: синтез конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами, с аминокислотами и дипептидами, и исследование биологической активности данных соединений. В первом разделе описан поиск оптимального подхода для синтеза соединений, содержащих фрагменты различных гетероциклических аминов, и его применение для получения структурных аналогов соединения-лидера, проявляющего высокую антигерпетическую активность. Второй раздел посвящен методологии синтеза производных пурина, содержащих фрагменты аминокислот и коротких пептидов, здесь же обсуждаются вопросы $N^9H \leftrightarrow N^7H$ таутомерии пуринового цикла. В ряду производных аминокислот выявлено соединение-лидер, характеризующееся высокой антимикобактериальной активностью, описан синтез его структурных аналогов. Автор уделяет особое внимание стереоселективности описанных реакций, разработанным методам анализа энантиомерной чистоты полученных соединений.

В заключительном разделе главы 2 приведены сведения об антигерпетической и антимицобактериальной активности соединений и сделаны выводы о взаимосвязи «структура–активность».

Экспериментальная часть (Глава 3) содержит описание методик синтеза, спектральные характеристики (ЯМР, РСА) полученных соединений, данные элементного анализа, поляриметрии, ВЭЖХ. Наличие подробных сведений о способах получения и полнота характеристик свидетельствуют о *надежности* и *достоверности* полученных результатов.

Мусияк В.В. разработаны методы синтеза новых конъюгатов, в которых фрагмент пурина присоединен к остатку гетероциклического амина напрямую или посредством линкера. Несомненным достоинством этой части работы является подробное изучение причины низкого выхода в реакции нуклеофильного замещения хлора в 6-хлорпурина 4-(3-аминопропаноил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазином, которое привело к обнаружению способности этого соединения к взаимодействию с другими аминами через стадию превращения в соответствующий акрилат. Следует отметить, что автором был найден альтернативный подход к получению целевого конъюгата с удовлетворительным выходом. Также было проведено сравнение реакционной способности 6-хлорпурина и 2-амино-6-хлорпурина по отношению к слабым нуклеофилам – различным гетероциклическим аминам. Полученные экспериментальные данные подтверждены квантовохимическими расчетами.

Автором синтезированы новые конъюгаты пурина с аминокислотами и дипептидами. Для изучения $N^9H \leftrightarrow N^7H$ таутомерии пуринового фрагмента, а также для однозначного подтверждения строения этих соединений использованы физико-химические методы (динамическая ЯМР спектроскопия, 2D 1H - ^{13}C HSQC/HMBC ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурный анализ). Тщательное изучение стереоселективности реакции образования целевых соединений привело к обнаружению рацемизации, протекающей при активации *N*-(пурин-6-ил)- α -аминокислот *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом. Автором предложен возможный механизм этого процесса, а также предложен подход, позволяющий получать целевые соединения в диастереомерно чистом виде.

Эти результаты определяют **научную новизну** работы.

Высокая **практическая значимость** работы связана с тем, что автору удалось получить соединения, проявляющие высокую биологическую активность наряду с низкой токсичностью: конъюгаты пурина с 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазином, активные в отношении вируса простого герпеса первого типа, и

конъюгаты пурина с метиловым эфиром (*S*)-фенилаланина и с (*S*)-глутаминовой кислотой, активные в отношении различных штаммов микобактерий. Высокая активность этих соединений в отношении резистентных штаммов позволяет рассматривать их в качестве потенциальных агентов для терапии таких заболеваний, как герпес и туберкулез.

После прочтения диссертации к соискателю возникли следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор линкерного фрагмента, в синтезе структурных аналогов соединения-лидера (*RS*)-3,4-дигидро-3-метил-4-[6-(пурин-6-иламино)гексаноил]-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина?

2. Какими экспериментами планируется доказать участие пуринового атома N^7 в процессе рацемизации *N*-(пурин-6-ил)- α -аминокислот в ходе их активации *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом?

Принципиальных замечаний по работе нет, исследование выполнено на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Результаты, полученные в работе Мусияк В.В., могут быть рекомендованы для использования в ИОХ РАН (Москва), ИрИХ СО РАН (Иркутск), ИОХ УНЦ РАН (Уфа), ИОФХ КазНЦ РАН (Казань), НИОХ СО РАН (Новосибирск), МГУ (Москва), СПбГУ (Санкт-Петербург).

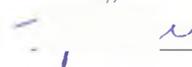
Результаты работы отражены в 5 статьях в журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК РФ, в 3 патентах, а также представлены на всероссийских и международных конференциях в виде 7 тезисов докладов. представлены научные выводы и приведен список публикаций, в которых результаты. Исследования Мусияк В.В. в полной мере донесены до научной общественности.

Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованием ВАК. Материал изложен аккуратно, ясным и грамотным языком. Приведенные иллюстрации должным образом отображают описанные синтетические превращения.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Таким образом, диссертация Мусияк Веры Васильевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития органической химии, что соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней" (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Отзыв подготовила доктор химических наук по специальностям 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

 (Милаева Елена Рудольфовна)

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, протокол заседания №_26_ от «08»_ноября_2018 г.

Заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

 (Милаева Е. Р.)

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, дом. 1, стр. 3, Химический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Телефон: Тел. +7-495-9395249

Электронная почта: milaeva@med.chem.msu.ru

Секретарь заседания

 (Подругина Т. А.)

Подругина Татьяна Александровна

Зам. декана Химического факультета

МГУ имени М.В.Ломоносова по научной работе,

доктор химических наук

Зверева Мария Эмильевна

 (Зверева М. Э.)