

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора Грина Михаила Александровича
на диссертационную работу Штырлина Юрия Григорьевича
“Синтез, строение и свойства гетероциклических соединений на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола и пиридоксина”,
представляемой на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертация Штырлина Ю.Г. представляет собой масштабное научное исследование в области создания органических молекул с заранее заданными свойствами. В диссертационной работе реализован синтез, исследована стереохимия, реакционная способность, физические и биологические свойства широкого ряда шести- и семичленных гетероциклических соединений на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола и пиридоксина.

По своей структуре диссертация включает введение, три главы, основные результаты, выводы, заключение, экспериментальную часть и список использованной литературы. Содержание работы изложено в оригинальной форме, когда теоретические положения, взятые из российской и зарубежной научной литературы, органично включены в обсуждение собственных результатов. Более того, в начале каждой главы диссертант знакомит с историческим аспектом тех вопросов, которые далее обсуждаются в главе, тем самым заостряя внимание на собственных результатах. Так в главе III, посвященной синтезу, стереохимии и свойствам би- и трициклических систем на основе витамина B₆, автор подробно описывает промышленный синтез, свойства пиридоксина и направленные модификации для получения новых лекарственных средств.

Хотя область конформационного анализа органических соединений является достаточно продвинутой и успешной, систематическое изучение реакционной способности конформеров, реализованное в настоящей работе, является сложным и многофакторным. Штырлиным Ю.Г. с использованием расчетных методов и экспериментального подхода показано влияние заместителей у ацетального атома углерода гетероциклов с ненасыщенными фрагментами, а также среды, в которой протекают реакции, на стереохимию и соотношение образующихся конформеров (кресло, ванна и твист). Взяв за основу своей работы достаточно простые структуры *цис*-2-бутен-1,4-диола и гетероциклических ацеталей и кеталей, автор сумел развить эту тему, изучив пространственную структуру, реакционную способность, физические и биологические свойства широкого ряда конформационно неоднородных шести- и семичленных гетероциклов. Изучение свойств ацеталей и кеталей, которые давно и широко используются в органическом синтезе для защиты гидроксильных групп, привело

диссертанта к новым соединениям с потенциальной фармакологической активностью, а также способностью к генерации второй гармоники лазерного излучения.

Впечатляет большое количество разнообразных реакций, которые Штырлин Ю.Г. изучил для *цис*-2-бутен-1,4-диола, оценив в каждом случае их стереохимию, включая реакции Карбони-Линдсея, дигалоциклопропанирования, Дильса-Альдера, окисление, тионирование и др. Для надежного доказательства структур конформеров, а главное, равновесий, в которых они, как правило, существуют, автор использовал большой арсенал физико-химических и спектральных средств анализа, в том числе, ИК-, ЯМР-спектроскопию, рентгено-структурный анализ, методы фотоэлектрической спектроскопии, дипольных моментов, квантово-химические расчеты и др.

Главный, на мой взгляд, вывод, который постулирует в работе диссертант касается аддитивности конформационного, стерического, электронного и сольватационного эффектов при оценке реакционной способности конформационно неоднородных соединений. На основе полученных закономерностей автор определяет факторы, позволяющие контролировать реакционную способность конформеров в превращениях различного типа. В самой объемной III-ей главе диссертации изучаются реакции, которые в дальнейшей работе требуются для решения автором прикладных задач синтеза фармакологически активных соединений на основе витамина В₆. Например, в научной литературе основными факторами, влияющими на прямую реакцию конденсации диолов с карбонильными соединениями и обратную реакцию гидролиза ацеталей, считаются размер образующегося цикла, а также число и положение заместителей в нем. Диссертант ввел еще один оценочный фактор – пространственную структуру ацеталей. Для установления роли последней в сольватационных процессах Штырлин Ю.Г. исследовал 20 различных растворителей (табл. 23), выявив важную роль специфической сольватации конформеров и ее влияние на конформационное равновесие.

Мне кажется, что очень важным в работе выводом при анализе влияния среды на протекание реакции является необходимость учета наряду с электростатическими, также донорно-акцепторных взаимодействий (именно поэтому столь важно при оптимизации структур соединений-лидеров учитывать их взаимодействие с молекулами воды в активных центрах биомишеней).

В заключительной части диссертационной работы, где проводится поиск кандидатов в лекарственные средства, автор, основываясь на ранее проведенных фундаментальных исследованиях по структуре и активности циклических ацеталей (кеталей), реализует направленную функционализацию пиридинового гетероцикла. Изучены реакции азосочетания пиридоксина с сульфаниламидным и сульфаниловым фрагментами,

карбамоилирования по ароматическому гидроксильному атому кислорода, образования пиридиниевых солей, оксимов на основе альдегидных производных пиридоксина, хлорирование пиридоксина с последующим нуклеофильным замещением атома хлора серосодержащими нуклеофилами и, наконец, получение фосфониевых солей.

В ходе изучения вышеназванных реакций диссертантом сделаны интересные находки. Например, неожиданный результат в виде получения этилпиридиниевой соли был получен при использовании бутиллития в качестве основания в реакции производного пиридоксина с метилгалогенидом. Интересным оказалось исследование циклических ацетонидов пентола 2,4,5,6-тетракис(гидроксиметил)пиридин-3-ола. Вывод автора о повышенной устойчивости семичленного кетала (за счет образования двух прочных внутримолекулярных водородных связей) вместо шестичленного изомера является с точки зрения классических представлений органической химии неожиданным.

Биологическая эффективность (антибактериальная, антихолинэстеразная, противовоспалительная) лидерных соединений, полученных в работе, оказалась невысокой и, порой, не превышающей значений известных препаратов, существующих в настоящее время на фармацевтическом рынке. Однако, синтетические возможности, заложенные в данной диссертационной работе, и перспектива дальнейшей оптимизации соединений-лидеров несомненно в скором будущем должны привести к новым высокоэффективным препаратам.

По работе может быть сделан ряд незначительных замечаний и пожеланий.

1. Разочаровывает узкий спектр антибактериальной активности полученных фосфониевых солей, которые активны в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, табл. 38). Основной проблемой в фармакологии инфекций является создание препаратов, направленных на подавление развития грамотрицательных бактерий и в этом смысле молекулы, несущие катионный фрагмент, должны были оказаться перспективными.
2. При обсуждении антихолинэстеразных свойств пиридоксина и его производных не представлены структуры эзерина, прозерина и, наконец, калимина. Трудно проследить логику модификации структур производных пиридоксина, не видя структуры калимина (в таблице 35 присутствует только коммерческое название препарата).
3. Не очень логично при изучении антибактериальных свойств производных пиридоксина в качестве реперных соединений брать стрептоцид и сульфаниловую кислоту. Терапия инфекций шагнула так далеко вперед, используя высокоэффективные фторхинолоны, амоксициллин и др., что сравнение полученных в работе соединений с белым

стрептоцидом или сульфаниловой кислотой, которая практически не проявляет антибактериальных свойств, выглядит архаичным.

4. Незавершенной выглядит глава III.7.4, в которой представлено получение оксимов и тиосемикарбазонов. Не надо забывать, что согласно логике работы автором проводится поиск производных пиридоксина, обладающих биологической активностью. В начале данной главы отмечена биологическая роль оксимов производных пиридинов и тиосемикарбазонов пиридоксаля. И если отсутствие биологических испытаний для полученных оксимов пиридоксаля можно оправдать неудачной попыткой синтеза их пиридиниевых солей, то успешно полученные тиосемикарбазоны **70-72** с заявленным в тексте «широким спектром потенциальной биологической активности» следовало тестировать.
5. При обсуждении производных пиридоксина с сульфаниламидным фрагментом отмечено, что для улучшения растворимости соединение **33a** было этерифицировано по ароматической гидроксильной группе. О какой растворимости идет речь? Ацетильная группа в соединении **33и** снижает растворимость в полярных растворителях, включая воду, и тем самым затрудняет использование данного соединения в биологических системах.

Представленная диссертационная работа является завершенным научным исследованием, содержащим важные в научном и практическом отношении результаты. Её актуальность, научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнения. По материалам диссертации Штырлина Ю.Г. опубликованы 39 статей, среди которых 38 в журналах, рекомендованных ВАК, и получены 6 патентов РФ.

Диссертация Штырлина Ю.Г. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ и может быть классифицирована как новое научное направление в области синтеза органических соединений, которое заключается в формировании новых воззрений на реакционную способность конформационно неоднородных шести- и семичленных ненасыщенных гетероциклических соединений и создании на их основе практически полезных соединений, а ее автор Штырлин Ю.Г. заслуживает присвоения степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заведующий кафедрой Химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского ФГБОУ ВО «Московский технологический университет», д.х.н., профессор

Грин М.А.

Подпись профессора Грина М.А. удостоверяю
Первый проректор

Прокопов Н.И.



Грин Михаил Александрович
119571, проспект Вернадского, 86
8(495) 246-0555 (9-01)
e-mail: michael_grin@mail.ru