

Председателю Ученого Совета,
директору НИОХ СО РАН,
д.ф-м.н., проф. Багрянской Е.Г.
от к.х.н., с.н.с Липеевой А.В.

Заявление

Прошу на ближайшем заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН провести голосование по принятию Заключения организации по диссертационной работе **Липеевой Аллы Викторовны «Полифункциональные гетероциклические соединения на основе фурокумарина пеucedанина. Синтез, свойства, биологическая активность»**, представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

11.11.2021

/Липеева А.В./

По результатам предзащиты в соответствии с замечаниями в диссертацию внесены следующие исправления:

I. Общее замечание по выводам диссертации от рецензента, **д.х.н., проф. РАН Адонина Н.Ю.** и **д.х.н., проф., зав. лаб. ЛПП Ткачева А.В.:** выводы диссертации являются не выводами а результатами и нуждаются в исправлении.

Выводы

1. Выполнена обширная программа синтетических исследований, позволившая разработать эффективные подходы к синтезу разнообразных моно, ди и полизамещенных производных на основе растительного кумарина пеucedанина. Определены перспективные направления для дальнейшего развития работы, а также перспективные пути практического применения синтезированных соединений.

2. Предложены методы синтеза азидоорезелонов, содержащих азидную группу в положениях С-2 и С-6 и исследовано их поведение в Cu-катализируемой реакции азид-алкин циклоприсоединения с разнообразными ароматическими, гетероароматическими и линейными ацетиленами. Синтезирована обширная группа новых триазолилсодержащих производных фурукумарина ореозелона, в том числе дитриазолилзамещенные производные. Установлено, что выход продукта зависит от структуры азида, природы ацетилена и условий проведения реакции.

3. Найдены селективные способы синтеза новых гетерокомбретастатинов, содержащих ароматическое кольцо комбретастатина А или В и фрагмент фурукумарина. Подобраны селективные методики восстановления 2- и 3-алкинилфурукумаринов в соответствующие цис-алкены с использованием различных восстанавливающих агентов. Обнаружено, что 3-алкинил-9-аминометилфурукумарины труднее поддаются восстановлению, чем их 9-незамещенные аналоги. Предложен одnoreакторный метод синтеза 3-(1,2,3-триазолил)-алкинилзамещенных ореозелонов с помощью Cu-катализируемой реакции различных арилазидов с триметилсилилалкинилорезелоном в присутствии избытка основания.

4 В ряду кумаринов пеурутеницина, 6-цианоумбеллиферона и пеуценола впервые осуществлены разнообразные каталитические превращения по положениям С-3, С-6, С-7 и С-8 кумаринового остова. Получен обширный круг производных, содержащих ароматические, гетероциклические, аминотильные и триазолильные заместители.

- С помощью реакций кросс-сочетания, каталитического аминирования и азид-алкин циклоприсоединения получены новые группы С-7-замещенных кумаринов. Показано, что

результат реакции каталитического аминирования зависит от заместителя в положении С-6 исходных кумаринов;

- Разработана методика получения 3-амино, 3-алкенил и 3-триазилилзамещенных кумаринов на основе доступного 3-бромпеурутеницина. Обнаружена высокая активность 3-бромпеурутеницина в реакциях с нуклеофильными агентами (аминами, азидами). Отмечена легкость аминирования 3-бромпеурутеницина аминами различной структуры, предложен механизм протекания данной реакции. С использованием реакции Сузуки 3-(3-бром-2,4,6-триметилфениламино)пеурутеницина с различными борными кислотами впервые получены 3-((3-арил, фурил, хиолинил)-2,4,6-триметилфениламино)-6-метоксикарбонилкумарины.

- на основе продукта гидролиза пеурутеницина - умбеллиферон-6-карбоксикислоты, получены 6-замещенные кумарины, содержащие амидные и дипептидные фрагменты. Установлена зависимость выходов 6-амидокумаринов от структуры метиловых эфиров метиловыми эфирами α -, β - или ω -аминокислот. Наибольшие выходы достигаются при использовании неразветвленных линейных эфиров аминокислот.

5. Реакцией аминометилирования 6-замещенных умбеллиферонов с различными аминами синтезирован широкий круг 8-аминометилзамещенных кумаринов с фрагментами анабазина, пиперидина, пиперазина, пурина и тетрагидроизохинолина. Установлена зависимость выхода продукта аминометилирования от структуры амина и заместителя в положении С-6 исходного кумарина.

6. Найдены условия образования 2Н-пирано[2,3-*g*]изохинолинонов на основе 6-цианоумбеллиферона с использованием последовательности реакций кросс-сочетания и гетероциклизации с первичными алкиламинами. На основе 6-пропаргиламино-2Н-пирано[2,3-*g*]изохинолинонов реакцией азид-алкин циклоприсоединения получены соответствующие гибридные 2Н-пирано[2,3-*g*]изохинолинбензойные кислоты с триазольным линкером. Обнаружена высокая активность 7-этинил-6-цианоумбеллиферона в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометин- и дицианометилами пиридина, установлена зависимость выхода и строения продуктов от структуры иллада.

7. Показано, что Au-катализируемая реакция гетероциклизации β , γ -ацетиленовых оксимов ореозелона гладко приводит к гетероциклическим соединениям нового типа –

хромено [6',7':4,5]фуоро[3,2-*c*][1,2]оксазинам. Установлена зависимость результата реакции гетероциклизации от конфигурации используемого оксима и условий протекания реакции.

8. Разработаны эффективные подходы к синтезу различных гибридных соединений на основе кумаринов, фурукумаринов, халконов и тритерпеноидов лупанового ряда, соединенных посредством алифатической цепочки или триазольного линкера в заданных положениях кумаринового остова.

9. Получены данные о биологической активности синтезированных производных, найдены зависимости между структурой полученных производных и их биологическим действием

- Найдены антикоагулянтные свойства кумарин-фурукумариновых и кумарин-бетулиновых гибридов;

- Показано, что синтезированные хромено [6', 7': 4,5] фуру [3,2-с][1,2]оксазины обладают значимой противовоспалительной и анальгетической активностью;

- Для 2-(1,2,3-триазолил)-9-аминометилзамещенного ореозелона и 6-амино-2H-пирано[2,3-g]изохинолин-2-она найдены значимые анальгетические свойства;

- Выявлены антиаритмические свойства 8-(6,7-диметокси-1-(3,4,5-триметоксифенил)-тетрагидроизохинолинилметил)-замещенного пеуценола;

- В ряду синтезированных соединений обнаружено несколько групп цитотоксических агентов, перспективных для дальнейшего исследования противоопухолевых свойств, в том числе, триазолилзамещенные кумарины и фурукумарины, 3-аминокумарины, гетерокомбретастатины;

- Среди кумарин-бетулиновых гибридов выявлено соединение с достоверным противовоспалительным эффектом;

- Найдены группы кумарино-триазолов, кумарин-фурукумариновых гибридных соединений, кумарино-пеницилланов и дитриазолильных фурукумариновых производных, проявляющие антибактериальное действие против *S. Aureus*, *A. viscosus* U-18, *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* (JM 109), а также для симметричного кумарин-кумаринового димера установлена значимая антибактериальная активность на различных штаммах грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий и эффект подавления пленкообразования в отношении культур условнопатогенных бактерий.

Замечание устранено, выводы диссертации полностью переработаны, глава «Выводы» изменена на «Заключение».

Заключение

В результате систематических исследований данной работы впервые показана возможность использования доступных растительных фурукумаринов как богатой исходной платформы для селективной модификации по одному или нескольким заданным положениям. Созданы эффективные и надежные синтетические последовательности для получения новых функционально-замещенных производных, в том числе гетероаннелированных кумаринов новых структурных типов, перспективных для дальнейшего практического применения в качестве лекарственных агентов. Основные результаты работы можно сформулировать следующим образом:

1. Впервые предложен удобный способ синтеза новых моно- и дитриазолилсодержащих производных фурукумарина ореозелона, исходя из 2- и 6-азидоорезелонов, и их последующего 1,3-диполярного циклоприсоединения с разнообразными ароматическими, гетероароматическими и линейными ацетиленами.

2. Разработаны эффективные пути синтеза гетерокомбретастинов нового структурного типа, содержащих ароматическое кольцо комбретастина А или В и фрагмент фурукумарина. В результате оценки эффективности различных восстанавливающих агентов и влияния заместителей в 2- и 3-алкинилфурукумаринах были найдены оптимальные условия для получения соответствующих цис-гетерокомбретастинов.

3. Разработаны комбинированные методы модификации по положениям С-3, С-6, С-7 и С-8 кумаринового остова в ряду кумаринов пеурутеницина, 6-цианоумбеллиферона и пеуценола, которые включают препаративно простые последовательные стадии. Это позволило получить широкий круг производных с ароматическими, гетероциклическими, аминотильными и триазолильными заместителями. Выявлены факторы, критически влияющие на направление реакций, выходы и чистоту целевых продуктов. К частным, но важным примерам относятся:

-наблюдение, что результат реакции каталитического аминирования и кросс-сочетания существенно зависит от заместителя в положении С-6 исходных кумаринов;

- легкость аминирования 3-бромопеурутеницина аминами различной структуры и последующее взаимодействие с арилборными кислотами позволило впервые получить 3-((3-арил,фурил,хиолинил)-2,4,6-триметилфениламино)-замещенные кумарины;

- из умбеллиферон-6-карбоксикислоты (продукт гидролиза кумарина пеурутеницина) можно эффективно получать 6-замещенные кумарины с амидными и дипептидными

фрагментами, причем лучшие выходы наблюдаются при использовании неразветвленных линейных эфиров аминокислот.

4. На основе последовательности реакций аминотетирования и кросс-сочетания создан эффективный метод получения новых моно-, ди- и тризамещенных кумаринов с фрагментами биогенных аминов (анабазина, пиперидина, пурина, тетрагидроизохинолина).

5. Для выхода на гибридные 2Н-пирано[2,3-*g*]изохинолинбензойные кислоты с триазолильным линкером предложен эффективный метод синтеза новой гетероциклической системы 2Н пирано[2,3-*g*]изохинолинона из 7-гидрокси-6-цианокумарина, включающий последовательность реакций кросс-сочетания и гетероциклизации с первичными алкиламинами.

6. Впервые синтезированы гетероциклические соединения нового типа – 2,3-оксазиноаннелированные фурукумарины. Хромено[6',7':4,5]фууро[3,2-*c*][1,2]оксазины получены оригинальным трехстадийным методом из доступного фурукумарина ореозелона последовательными реакциями кросс-сочетания Соногаширы, нуклеофильного присоединения по карбонильной группе и Au-катализируемой реакции циклоизомеризации.

7. На основе кумаринов, фурукумаринов, халконов и тритерпеноидов лупанового ряда (на примере производных бетулоновой кислоты) синтезированы гибридные молекулы, включающие биоактивные фрагменты обоих структурных типов. Показана возможность получения соединений с алифатическим или триазольным линкером в заданных положениях фурукумаринового и кумаринового остова.

8. Предварительные результаты изучения биологической активности синтезированных продуктов подтвердили предположения о перспективности фурукумаринов как природных базовых веществ для направленной модификации и возможности создания на их основе лекарственных средств широкого спектра действия: обнаружена значимая противовоспалительная и анальгетическая активность, антикоагулянтные свойства, антиаритмические свойства, высокая антибактериальная активность (*in vitro*) на различных штаммах грамотрицательных и грамположительных бактерий и впервые зафиксирован значительный эффект подавления пленкообразования в отношении культур условнопатогенных бактерий.

По другим замечаниям рецензента, д.х.н., проф. РАН Адонина Н.Ю.:

1. Структура диссертации не совсем логична, необходимо изменить.

Поправлена структура диссертации, соответствующие главы объединены в части, работа состоит из введения, списка сокращений, трех частей, 8 глав, заключения, приложений и списка цитируемой литературы. Часть 1 – литературный обзор, где приводятся данные о каталитических методах модификации кумаринов и фурукумаринов. В части 2, состоящей из глав 1-6 обсуждаются результаты собственных исследований в области разработки методов направленных трансформаций доступных фурукумаринов пеucedанина и ореозелона, кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола, а также обсуждаются способы синтеза гибридных соединений с фрагментом кумарина и/или фурукумарина. Глава 7 посвящена изучению биологической активности синтезированных производных. В главе 8 представлены первичные данные исследования флуоресцентных свойств некоторых синтезированных соединений. Часть 3 - экспериментальная часть.

2. Объем литобзора слишком большой, слишком много схем, не хватает систематичности в изложении материала.

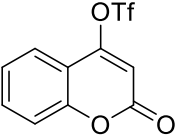
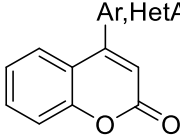
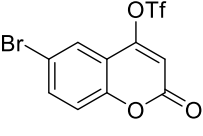
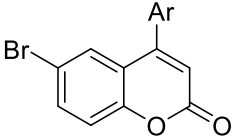
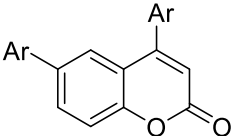
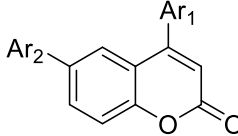
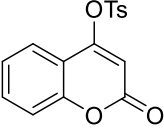
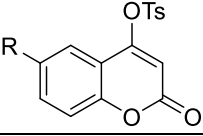
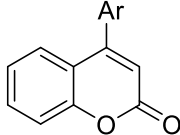
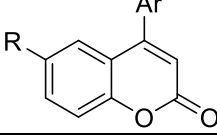
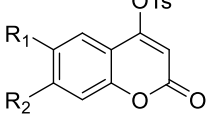
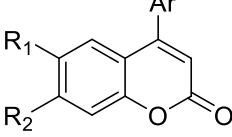
Проведена систематизация литобзора, добавлены сводные таблицы по известным методам модификации кумаринов с помощью металл-катализируемых превращений, объем литобзора по рекомендации рецензента сокращен. Для примера:

В таблице 1 представлены примеры кросс-сочетания Сузуки-Мияура, которое широко используется для модификации кумаринового остова по различным положениям.

Таблица 1.

Примеры реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияура различных кумаринов с борными кислотами $ArB(OH)_2$, $HetArB(OH)_2$

Субстрат	Каталитическая система, основание	Растворитель	Продукт реакции	Литературный источник
	$Pd(PPh_3)_4/CsF$	диоксан		[18-22]
	$Pd-salen, Na_2CO_3$	ДМФА/ H_2O (1:1)		[23-25]
	$PdCl_2(dppf), K_3PO_4, Bu_4NBr$	MeCN		[26]

	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_3PO_4	диоксан		[27]
	$\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ $/\text{AsPh}_3, \text{Ag}_2\text{O}$,	ТГФ		
	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_3PO_4	диоксан	  	[28]
	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_3PO_4	толуол/диоксан		
 	$\text{Ni}(\text{dppf})\text{Cl}_2/$ Zn	ТГФ	 	[29]
	$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	ТГФ		[30]
	$\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{PC}$ $\text{y}_3, \text{K}_3\text{PO}_4$	ТГФ		[31-32]
	$\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{Br}_2$, K_3PO_4	ТГФ		[33]
	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ $/\text{dppf}$, CsF	толуол/ H_2O		[34-41]

3. Часть «Степень разработанности темы» написана нечетко, из нее неясно, какие результаты были получены ранее.

Степень разработанности темы. К моменту начала наших исследований в мировой литературе практически отсутствовали сведения об участии производных фурукумаринов в реакциях кросс-сочетания и гетероциклизации. В связи с доступностью фурукумарина пеucedанина и его производных ореозелона и 6,7-дизамещенных кумаринов нами развита важная и актуальная программа исследований по разработке каталитических методов синтеза функционально-замещенных производных, в том числе гетероаннелированных кумаринов для создания потенциальных лекарственных агентов.

Данная часть была доработана, более четко сформулированы основные результаты предшествующих исследований в области химии фурукумаринов.

Степень разработанности темы. К моменту начала нашей работы систематических исследований по модификации фурукумаринов практически не было. Анализ литературных данных по каталитическим превращениям кумаринов свидетельствует о наличии обширной информации о модификации хроменого остова кумаринов на основе коммерчески доступных кумарина и 4-гидроксикумарина, однако для линейных фурукумаринов – псоралена, ксантотоксина, пеucedанина, императорина - выполнено лишь небольшое число отдельных исследований. Так, для 8-метоксипсоралена известно несколько примеров реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияура, Хека и Соногаширы, показана возможность синтеза гибридного соединения с фрагментом псоралена и фуллерена, описаны некоторые аминотетил-замещенные псоралены. Для фурукумарина пеucedанина описано каталитическое окисление в 2-гидроксиорезелон под действием органических комплексов вольфрама.

Ранее в Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН нами были найдены условия селективного бромирования пеucedанина, исследованы реакции 2-броморезелона с некоторыми нуклеофильными реагентами, получены (E) и (Z)-оксимы орезелона и изучено их расщепление по Бекману, предложены методы синтеза кумаринов пеуретеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина с раскрытием фуранового цикла. Разработаны методы аминотетилирования фурукумарина пеucedанина с использованием различных аминов, а также предложена методика синтеза 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)орезелона и изучена его реакция палладий-катализируемого аминирования различными аминами. Помимо этого, ранее нами были исследованы возможности синтеза 3-арил, 3-алкенил и 3-аминозамещенных фурукумаринов на основе фурукумарина орезелона с помощью реакций кросс-сочетания Хека, Сузуки и каталитического аминирования. Проведенные исследования выявили большой синтетический потенциал фурукумаринов, показали перспективность усилий в этом направлении и необходимость углубленного систематического изучения в данной области органической химии.

3. Необходимо определить остаточное содержание палладия для соединений со значимой биологической активностью.

Для соединения-лидера с высокой антибактериальной активностью, получаемого в условиях палладий-катализируемого аминирования, определено остаточное содержание палладия, которое составляет менее 0.0005%.

4. Текст диссертации трудно читаем вследствие отсутствие красных строк и абзацев.

Исправлено общее форматирование диссертации, добавлены абзацы, красные строки, откорректированы отступы и колонтитулы.

5. В списке цитируемой литературы не хватает 4х статей соискателя, поправить список.

В список цитируемой литературы добавлены следующие публикации соискателя:

60. Липеева, А.В. Исследование растительных кумаринов. Сообщение 8. Реакция Сузуки в синтезе 3-арил (гетарил)фурокумаринов / А.В. Липеева, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, Г.А. Толстиков // Журнал органической химии – 2011 - Т. 47 - Вып. 9 - С.1380-1385.

298. Lipeeva, A.V. Synthesis of 1H-1,2,3-triazole linked aryl(arylamidomethyl)-dihydrofurocoumarin hybrids and analysis of their cytotoxicity / A.V. Lipeeva, M.A. Pokrovsky, D.S. Baev, M.M. Shakirov, I.Y. Bagryanskaya, T.G. Tolstikova, A.G. Pokrovsky, E.E. Shults // Eur. J. of Med. Chem. – 2015 – V. 100 – p. 119-128.

351. Lipeeva, A.V. Design and synthesis of 3-(N-substituted)aminocoumarins as anticancer agents from plant coumarin peuruthenicin / A.V. Lipeeva, D.O. Zakharov, Y.V. Gatilov, M.A. Pokrovskii, A.G. Pokrovskii, E.E. Shults // ChemistrySelect – 2019 -№ 4 - p.10197– 10201.

426. Lipeeva, A.V. Design, synthesis and antibacterial activity of coumarin-1,2,3-triazole hybrids obtained from natural furocoumarin peucedanin / A.V. Lipeeva, D.O. Zakharov, L.G. Burova, T.S. Frolova, D.S. Baev, I.V. Shirokikh, A.N. Evstropov, O.I. Sinitsyna, T.G. Tolsikova, E.E. Shults // Molecules – 2019 – Vol. 24 – p.2126-2149.

6. Часть информации из главы 8, посвященной биологической активности синтезированных соединений, по рекомендации рецензента, перенесена в Приложения.

Замечания д.х.н., г.н.с., проф. Волчо К.П.:

1. Абзац «Постановили» Заключение организации нуждается в корректировке.

ПОСТАНОВИЛИ

1. Диссертационная работа Липеевой А.В. на тему **«Полифункциональные гетероциклические соединения на основе фурокумарина пеucedанина. Синтез, свойства, биологическая активность»** обладает научной новизной, выводы обоснованы и имеют теоретическое и практическое значение. В результате проведенной соискателем работы проведено масштабное и систематическое исследование новых возможностей направленной модификации природного фурокумарина пеucedанина, кумаринов пеурутеницина и 7-цианоумбеллиферона, приводящее к получению широкого спектра биологически активных производных различных структурных типов. По новизне и актуальности полученных результатов, научно-методическому уровню и практической значимости диссертация Липеевой А.В. отвечает всем требованиям ВАК (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Правительством Российской Федерации от

24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Абзац переработан в соответствии с замечаниями.

ПОСТАНОВИЛИ

1. Диссертационная работа Липеевой А.В. на тему «Полифункциональные гетероциклические соединения на основе фурукумарина пеucedанина. Синтез, свойства, биологическая активность» обладает научной новизной, выводы обоснованы и имеют теоретическое и практическое значение. В результате систематических исследований данной работы впервые показана возможность использования доступных растительных фурукумаринов как богатой исходной платформы для селективной модификации по одному или нескольким заданным положениям, в процессе работы созданы эффективные и надежные синтетические последовательности для получения новых функционально-замещенных производных, в том числе гетероаннелированных кумаринов новых структурных типов, что является значимым научным достижением. Результаты диссертационной работы успешно решают проблему рационального использования доступного растительного сырья в качестве удобного объекта как для фундаментальных, так и для прикладных исследований, в частности, разработанные методы модификации фурукумарина пеucedанина позволили получить ряд ценных биологически активных производных, перспективных для применения в борьбе с социально-значимыми заболеваниями, прежде всего, бактериальными инфекциями. По новизне и актуальности полученных результатов, научно-методическому уровню и практической значимости диссертация Липеевой А.В. отвечает всем требованиям ВАК (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

В связи с проведенной работой по исправлению всех замечаний прошу провести голосование по Заклyчению и рекомендовать диссертацию **Липеевой Аллы Викторовны «Полифункциональные гетероциклические соединения на основе фурукумарина пеucedанина. Синтез, свойства, биологическая активность»** к защите по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

11.11.2021

/Липеева А.В./