

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
(Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова, НИОХ СО
РАН)



д.ф.-м.н., профессор

 Е.Г. Багрянская

"06" апреля 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
от 06 апреля 2016 года

Диссертация "Синтез новых биологически активных азотсодержащих производных камфоры и борнеола" выполнена в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Соколова Анастасия Сергеевна работала в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в лаборатории физиологически активных веществ в должности инженера и младшего научного сотрудника. В период 2013-2016 г. проходила обучение в аспирантуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ).

Тема диссертационной работы Соколовой А.С. утверждена 07 июля 2014 г. на заседании Ученого Совета НГУ [протокол № 3 (268)].

В 2013 г. Соколова А.С. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности "Химия".

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2016 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего

профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Научный руководитель - доктор химических наук, профессор Салахутдинов Нариман Фаридович, зав. лабораторией физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Диссертационная работа Соколовой А.С. посвящена разработке способов синтеза производных камфоры и борнеола с разнообразным набором серу- и азотсодержащих функциональных групп для дальнейшего исследования их биологической активности. Камфора и борнеол в нативном виде активно используются в качестве лекарственных препаратов, однако химическим превращениям данных терпеноидов с целью получения биологически активных веществ не уделено должного внимания. В связи с этим синтез новых производных камфоры и борнеола представляет важную и актуальную задачу медицинской химии.

Новизна и научная значимость работы

В результате проведенных соискателем исследований предложены способы синтеза широкого ряда иминопроизводных камфоры, включая C-2 симметричные диимины. Подобраны оптимальные условия для стереоселективного восстановления синтезированных иминов в соответствующие амины. Изучена реакция окисления иминогруппы в соответствующие оксазиридины. Детальное изучение взаимосвязи "структура-активность" позволило обнаружить соединение-лидер 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанол; выявлено, что для достижения выраженной противовирусной активности необходимы все три структурных блока соединения-лидера: 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый остов, иминогруппа и алифатический фрагмент, содержащий гидроксильную группу.

Впервые синтезированы симметричные четвертичные аммониевые производные (+)-камфоры с различной степенью экранирования атома азота и расстоянием между заряженными группами.

На основе (-)-борнеола осуществлен синтез новых производных, включающих серу- и/или азотсодержащие гетероциклические фрагменты: пиперазиновый, пирролидиновый, пиперидиновый, морфолиновый, 2-меркаптобензимидазольный, 2-меркаптобензоксазольный, 2-меркаптобензотиазольный, 3-меркапто-1,2,4-триазольный.

Показана возможность алкилирования амбидентных нуклеофилов, как по атому азота, так и по атому серы.

Разработаны подходы к синтезу производных α -труксильной кислоты, содержащих монотерпеноидные фрагменты. Выявлены особенности тонкого строения производных труксильной кислоты, содержащих оптически активные 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановые фрагменты.

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что полученные результаты вносят существенный вклад в развитие химии монотерпеноидов и имеют важное значение для создания новых биологически активных соединений.

Практическая значимость работы определяется биологической активностью ряда полученных соединений, выявленной в результате биологических испытаний в Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН и в Санкт-Петербургском Научно-исследовательском институте гриппа.

Для монотерпеноидного производного α -труксильной кислоты – (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,4-дифенил- N^1,N^3 -бис{(1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил}циклобутан-1,3-дикарбоксамиды обнаружена анальгетическую активность в тесте «уксусные корчи» и «горячая пластина». Для дикватернизованного производного (+)-камфоры – N,N^1 -(1,4-фениленбис(метиле))бис{ N,N -диэтил-2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)аминоэтанаминий}бромида выявлена миорелаксантная активность в тесте «вращающийся стержень».

В рамках доклинических исследований разработана и валидирована методика количественного определения противовирусного агента–1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденаминоэтанола в плазме крови.

Работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем проведения исследований, квалифицированным применением необходимых физико-химических методов анализа синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Диссертационная работа соответствует специальности «органическая химия» (02.00.03).

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Sokolova, A. S., Yarovaya, O. I., Shernyukov, A. V., Pokrovsky, M. A., Pokrovsky, A. G., Lavrinenko, V. A., Zarubaev, V. V., Tretiak, T. S., Kiselev, O. I., Beklemishev, A.B., Salakhutdinov N. F. New quaternary ammonium camphor derivatives and their antiviral activity, genotoxic effects and cytotoxicity // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – V. 21. – P. 6690-6698.

2. Sokolova, A. S., Yarovaya, O. I., Korchagina, D. V., Zarubaev, V. V., Tretiak, T. S., Anfimov, P. M., Kiselev, O. I., Salakhutdinov, N. F. Camphor-based symmetric diimines as inhibitors of influenza virus reproduction // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. – № 7. – P. 2141 – 2148.
3. Sokolova, A.S., Yarovaya, O.I., Shernyukov, A.V., Gatilov, Yu.V., Razumova, Yu.V., Zarubaev, V.V., Tretiak, T.S., Pokrovsky, A.G., Kiselev, O.I., Salakhutdinov, N.F. Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 105. – P. 263-273.
4. Соколова, А.С., Морозова, Е.А., Васильев, В.Г., Яровая, О.И., Толстикова, Т.Г., Салахутдинов, Н.Ф. Курареподобные производные камфоры и их биологическая активность // *Биоорганическая химия.* – 2015. – Т. 41. – № 2. – С. 203-211.
5. Zarubaev, V.V., Garshinina, A.V., Tretiak, T.S., Fedorova, V.A., Shtro, A.A., Sokolova, A.S., Yarovaya, O.I., Salakhutdinov, N.F. Broad range of inhibiting action of novel camphor-based compound with antihemagglutinin activity against influenza viruses in vitro // *Antiviral Research.* – 2015. – V. 120. – P. 126-133.
6. Патент РФ № 2520967. Симметричные диимины на основе камфоры - ингибиторы репродукции вируса гриппа (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09) / Соколова А.С., Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф., Третьяк Т.С., Киселев О.И., Зарубаев В.В. // опубликовано: 27.06.2014. Бюл. № 18.
7. Патент РФ № RU 2530554. Применение 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанола в качестве ингибитора репродукции вируса гриппа. / Яровая О.И., Соколова А.С., Третьяк Т.С., Зарубаев В.В., Киселев О.И. // опубликовано: 10.10.2014 Бюл. № 28
8. Патент РФ № 2554934. Иминопроизводные камфоры – эффективные ингибиторы репродукции вируса гриппа (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09) / Соколова А.С., Яровая О.И., Шернюков А.В., Третьяк Т.С., Зарубаев В.В., Киселев О.И., Салахутдинов Н.Ф. // опубликовано 10.07.2015 Бюл. № 19.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Sokolova A., Yarovaya O., Salakhutdinov N. Potential Curare-Like Compounds from Bis(camphoriliden)alkyldiamine. Book of Abstracts-c.195. «Current Topics in Organic Chemistry», Novosibirsk, Russia, June 6-10, 2011.

2. Соколова А.С. Синтез новых дикватернизованных соединений камфоры. Тезисы докладов Шестой Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием Менделеев 2012. Санкт-Петербург. – 3-6 апреля 2012 г. – С. 109.
3. Соколова А.С. Синтез новых бис-азотсодержащих производных камфоры. Тезисы докладов 50-й Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» МНСК-2012. Новосибирск. – 13-19 апреля 2012 г. – С. 55.
4. Соколова А.С. Синтез новых симметричных азотсодержащих производных камфоры. Тезисы докладов Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2013». Москва. – 8-12 апреля 2013 г.
5. Соколова А.С., Яровая О.И., Третьяк Т.С., Зарубаев В.В., Салахутдинов Н.Ф. Синтез аналогов 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденаминоэтанола –эффективного ингибитора вируса гриппа. Тезисы докладов Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической химии. Крым, пгт Новый свет – 25-28 мая 2014 г. – С. 142.
6. Yarovaya O.I., Sokolova A.S., ZarubaeV V.V., Salakhutdinov N.F. Camphor – as a new scaffold for antiviral agents. Book of Abstracts: 3rd International Conference on Pharmaceutical Sciences. Tbilisi, Georgia. – 29-31 May 2015. – P. 37.
7. Sokolova A., Semenova M., Yarovaya O., Salakhutdinov N. Synthesis of Heterocyclic Derivatives of Borneol as Potential Antiviral Agents. Book of abstracts of the 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem-2015. Novosibirsk, Russia. – 5-10 July 2015. – P.118
8. Соколова А.С., Яровая О.И., Зарубаев В.В., Салахутдинов Н.Ф. Синтез ингибиторов вируса гриппа на основе борнеола. Тезисы докладов Междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии-2015. Крым, пгт Новый свет – 27-30 сентября 2015 г. – С. 91.
9. Chukanov N., Dobrynin S., Dyan O.T., Zaikin P., Kilmetyev A., Morozov D., Mostovich E., Selivanova G., Sokol I., Sokolova A., Trofimova D., Usoltsev A., Vorob'ev A. Microwave-assisted organic synthesis with Anton Paar Monowave 300: NIOC SB RAS experience. Book of Abstracts: Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry", Sheregesh. – 21-27 March, 2015 – P. 42
10. Sokolova A., Yarovaya O., Salakhutdinov N. Biological Activity of New Camphor Derivatives. Book of Abstracts of the Siberian Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry", Sheregesh, Russia – 21-27 March, 2015 – P. 96

Во всех работах вклад, внесенный соискателем в выполнение химических

экспериментов, обсуждение результатов и подготовку материала к публикации, является основным.

Во время выполнения работы Соколова А.С. проявила себя как самостоятельный и квалифицированный исследователь. За время обучения в аспирантуре соискатель участвовала в 4 конференциях российского и международного уровня. Регулярно принимала участие в конкурсах молодых ученых НИОХ. По итогам конкурса УМНИК 2012 г был реализован проект «Разработка нового противовирусного препарата на основе камфоры» (январь 2013 – май 2015). Являлась руководителем гранта мэрии города Новосибирска «Подготовка нового противовирусного препарата к доклиническим исследованиям», кроме того, является исполнителем грантов РФФИ, РНФ, государственного контракта. Во время обучения в аспирантуре соискатель занималась педагогической работой, проводила практические занятия по курсу “органическая химия” у студентов 2-ого курса МедФ НГУ

Диссертация " Синтез новых биологически активных азотсодержащих производных камфоры и борнеола" Соколовой А.С. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 37 чел. Результаты голосования: "за" – 37 чел., "против" – нет , "воздержалось" – нет , протокол № 5 от 06 апреля 2016 года.

Председатель семинара, заведующая лабораторией медицинской химии, д.х.н., профессор



Шульц Э. Э.

Секретарь семинара , к.х.н.

Петренко Н.И.