

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Ерзунова Дмитрия Александровича на тему: «Металл-катализируемые реакции в синтезе новых ионных рецепторов на основе желчных кислот» по специальностям 02.00.03 – «органическая химия» и 02.00.08 – «химия элементоорганических соединений»

Актуальность работы. Изучение ионофоров и рецепторов является одним из наиболее важных направлений в химии биологически активных веществ. Ионный транспорт играет ключевую роль в нормальной жизнедеятельности клетки, поэтому понимание его механизмов и изучение свойств искусственных ионных рецепторов открывает возможность получения физиологически активных соединений. Для построения рецепторов подобного рода могут использоваться фрагменты природных стероидных молекул, входящих в состав клеточной мембраны, например, холестерин, желчные кислоты и т.д.

Желчные кислоты обладают набором крайне интересных свойств и играют важную роль в живых организмах. Свойства желчных кислот, например, способность связываться своими гидрофильными и гидрофобными частями с субстратами соответствующей природы делают их уникальными объектами для включения их фрагментов в структуру ионного рецептора для увеличения его аффинности по отношению к клеточной мембране.

Металл-катализируемые реакции, такие как медь-катализируемая реакция [3+2] циклоприсоединения азидов к алкинам, а также реакции кросс-сочетания на палладиевых катализаторах являются современными и очень востребованными методами синтеза сложных органических молекул.

Все вышесказанное говорит о высокой актуальности исследования, описанного в рассматриваемой диссертационной работе.

Диссертационная работа Ерзунова Д.А. написана по классической схеме – Введение, Обзор литературы, Обсуждение полученных автором результатов, Экспериментальная часть, Выводы, Список цитированной литературы.

Диссертация написана хорошим языком и легко читается. Иллюстрации и схемы, приведенные в работе, отличаются высоким качеством и облегчают восприятие излагаемого материала.

Обзор литературы посвящен методам применения желчных кислот в качестве основы макроциклических и пинцерных лигандов для органических молекул и ионов (как катионов, так и анионов), что позволяет использовать подобные лиганды как ионофоры, что очень перспективно с точки зрения воздействия на живую клетку. Обзор весьма подробный, дает полное представление о состоянии дел в данной области и позволяет сопоставить результаты, полученные в диссертации, с мировым уровнем.

Обсуждение полученных Ерзуновым Д.А. результатов разбито на четыре подраздела:

1. Синтез моно-, ди- и триподальных конъюгатов желчных кислот медь-катализируемой реакцией пропаргиламидов и эфиров фосфорных кислот с азидами – производными желчных кислот.

В этом разделе автор разработал методы получения указанных конъюгатов и исследовал способность ди- и триподальных конъюгатов быть рецепторами для ряда неорганических и органических анионов, включая анионы двухосновных органических кислот. Автор нашел, что образующиеся комплексы имеют состав конъюгат:анион=1:2 как в случае ди-, так и в случае триподальных конъюгатов, а также установил, что наиболее прочный комплекс образуется в случае фторида, имеющего самую высокую плотность заряда. Неожиданный результат – высокие константы связывания с анионами коротких дикислот – щавелевой, малоновой и янтарной.

2. Второй подраздел посвящен синтезу производных желчных кислот на основе ди- и тетрапропаргиловых эфиров каликс[4]аренов (на примере трет-бутилкаликс[4]арена) в конформациях конус, 1.3-альтернат, частичный конус с помощью клик-реакции. В связи с хорошо известной структурой молекулы каликс[4]аренов использование подобных конъюгатов с желчными кислотами представляется вполне обоснованным. Автору удалось получить ди- и

тетраподальные пинцерные производные и измерить их константы устойчивости с рядом моно- и дианионов. Ожидаемо оказалось, что наиболее прочный комплекс состава 1:2 образует фторид, хотя неожиданно прочные комплексы образуют и органические кислоты алифатического и ароматического ряда. Авторы объясняют этот феномен координацией карбоксильной группы сразу двумя атомами кислорода.

В третьем подразделе автор разработал методы получения неописанных конъюгатов желчных кислот из дигалогенаренов путем их каталитического аминирования с помощью медь- или палладий-содержащих катализаторов. Автор нашел, что моно- и дийодарены мягко аминируются аминопроизводными желчных кислот в условиях Cu-катализа, а для аминирования бром- и хлораренов Pd-катализ приводит к значительно лучшим результатам. При этом оказалось, что полученные конъюгаты обладают низкой способностью к связыванию с анионами.

В целом можно сказать, что в первых трех подразделах Ерзунов Д.А. показал высокое синтетическое мастерство при работе с производными желчных кислот и умение применять синтезированные соединения в нетривиальных для органической химии приложениях.

В четвертом подразделе автор показал, что желчные кислоты (на примере литохолевой кислоты), содержащие 1.2.3-триазольный цикл, способны встраиваться в липидный бислой липосом и создавать дефекты в нем при изменении pH среды, что может быть одним из методов доставки лекарств в пораженный орган живого организма.

Экспериментальная часть выполнена качественно, нареканий и серьезных замечаний у меня нет.

Список цитированной литературы полный, не оставляет сомнения в том, что диссертант хорошо владеет опубликованным ранее материалом.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Замечания по работе:

1. В работе встречаются описки и небрежности:

а. стр. 46-47 – что такое соединение **57**?

б. стр. 54 – что такое продукт **16a**?

в. стр. 89-90 – что такое AMS? О чем говорит повышение или понижение EPM липосом?

г. стр. 47 – для соединения **2c** значение химического сдвига не совпадает с экспериментальной частью (стр. 93).

2. стр. 61 – очевидно, что для комплекса состава 1:2 константы устойчивости K_1 и K_2 должны сильно различаться (см. стр. 42 в Обзоре литературы). Это было бы подтверждением именно такой структуры комплекса, как на рис. 7, стр. 60. Их следовало, как минимум, оценить. Мне непонятно, что такое K для состава 1:2.

3. Следовало попробовать использовать полученные конъюгаты для сорбции любого модельного биологически активного вещества (например, салициловой кислоты) для проверки возможности ее связывания и дальнейшего переноса через липидный бислой.

4. Следовало указать, какова разница pH в здоровом и пораженном органах – иначе непонятно, зачем в работе брался разброс pH 4.5-8.5.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспортам специальностей 02.00.03 – «органическая химия» и 02.00.08 – «химия элементоорганических соединений» (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском Государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель, Ерзунов Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям

02.00.03 – «органическая химия» и 02.00.08 – «химия элементоорганических соединений».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор

заведующий Лабораторией новых синтетических методов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ФГБУН ИФАВ РАН)

Лермонтов Сергей Андреевич

31.10.2018 г.

Контактные данные:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

Подпись С.А. Лермонтова удостоверяю:

Ученый секретарь ИФАВ РАН, к.х.н.

Великохатко

1.10.2018 г.