

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Харитоновой Марии Игоревны на тему «НУКЛЕОЗИДЫ БЕНЗИМИДАЗОЛА: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

Диссертационная работа Харитоновой М.И. посвящена синтезу новых аналогов нуклеозидов на основе ди- и тризамещенных производных бензимидазола. Исследованы возможности получения аналогов природных нуклеозидов, различающихся как строением углеводного фрагмента, так и структурой агликона, с использованием ферментов группы нуклеозидфосфорилаз. **Актуальность** исследования обусловлена потребностью в разработке высокопроизводительных и селективных подходов к биологически активным соединениям нуклеозидной природы. Среди соединений данной группы известны противовирусные, противоопухолевые, антимикобактериальные агенты. Очевидно, что поиск новых путей получения и создание новых библиотек соединений являются прочным фундаментом для создания перспективных лекарственных препаратов.

Научная новизна и практическая значимость работы не вызывает сомнений. В работе исследованы особенности субстратной специфичности пуриннуклеозидфосфорилазы *E. coli* в отношении широкого круга производных и аналогов бензимидазола. В результате работы впервые получены и охарактеризованы двадцать новых аналогов нуклеозидов на основе бензимидазола, различающихся строением остатка сахара и заместителями в гетероциклическом фрагменте. Проведено тестирование противовирусной активности и цитотоксичности новых соединений. Важным результатом работы является обнаружение соединения, активного в отношении штаммов вируса простого герпеса, устойчивых к действию препаратов первого ряда.

Строение и чистота новых соединений надежно подтверждены современными физико-химическими методами анализа (ВЭЖХ, хроматомасс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР, в т.ч. корреляционные эксперименты) и не вызывают сомнений. Автором детально изучены субстратная специфичность нуклеозидфосфорилазы и зависимость результатов химико-ферментативного гликозилирования азотистых гетероциклов от структуры реагентов и условий реакции. Особое внимание уделено региоселективности гликозилирования замещенных бензимидазолов и их аналогов.

Общий высокий научный уровень исследования подтверждается публикациями автора. Содержание работы Харитоновой М.И. изложено в четырех статьях в международных научных журналах и представлено на восьми международных и всероссийских научных конференциях. При прочтении автореферата возник ряд вопросов:

1. Говоря о практической значимости работы, автор указывает на возможности масштабирования методики получения аналогов нуклеозидов на основе бензимидазола и возможности внедрения на опытно-промышленных предприятиях. Однако в тексте автореферата обсуждается синтез в загрузках 50-70 мг, предусматривающий к тому же хроматографическое выделение целевых продуктов. Проводились ли какие-то реакции на граммовых загрузках? Изменяется ли степень конверсии при масштабировании синтеза?
2. Чем можно объяснить преобладание N1-изомеров аналогов нуклеозидов в описанных реакциях?

Из замечаний можно выделить следующие:

1. В автореферате отсутствуют таблицы, посвященные активности бензимидазол-содержащих аналогов нуклеозидов в отношении ацикловир- и фоскарнет-резистентных штаммов

вируса простого герпеса, а также активности полученных соединений в отношении вируса клещевого энцефалита.

2. Диссертанту не удалось провести реакцию трансгликозилирования с использованием незамещенных бензоксазола, бензтиазола и бензтиадиазола. Это представляется очевидным, поскольку структуры соединений **59**, **61**, **63**, содержат третичный атом азота, который не может участвовать в образовании полуаминалей вследствие локализации двойной связи $C=N$ и отсутствия таутомерных переходов (в отличие от соединений **60**, **62**, имеющих NH_2 -группу в положении 2).

3. Зависимость конверсии от времени на рисунке 9a не согласуется с зависимостью для той же реакции на рисунке 9b.


В автореферате присутствует небольшое количество опечаток, допущены пропуски в нумерации соединений. В таблице 1 препаративный выход соединения **9** превышает конверсию по данным ВЭЖХ (94 и 86%, соответственно).

Отмеченные замечания не снижают общей высокой научной ценности работы. Разрабатываемый Харитоновой М.И. метод использования химико-ферментативного трансгликозилирования в скрининге фармакологически активных соединений представляет высокий научный интерес и несомненную практическую ценность. Представленные результаты вносят существенный вклад в биотехнологию и биоорганическую химию.

Считаю, что диссертационная работа Харитоновой М.И. по поставленным задачам, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург

Зав. лабораторией
асимметрического синтеза,
профессор, доктор химических наук



Виктор Павлович Краснов

Научный сотрудник лаборатории
асимметрического синтеза,
кандидат химических наук



Дмитрий Андреевич Груздев

06 октября 2017 г.

e-mail: ca@ios.uran.ru
тел.: +7 (343) 362-30-57

Подписи Д.А. Груздева и В.П. Краснова заверяю:
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.



О.В. Красникова