

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Юфрякова Вячеслава Сергеевича

**«Химико-ферментативное получение физиологически
активных соединений»,**

представленную на соискание ученой степени

кандидата химических наук по специальности

1.4.3. – Органическая химия

Актуальность работы. Разработка путей синтеза новых представителей лекарственных средств для терапии различных заболеваний уже на протяжении многих лет остается одним из приоритетных направлений современной органической и фармакологической химии. В этом направлении в последние годы особое внимание занимает катализ на основе ферментов, с целью получения энантимерно чистых органических соединений, что во многих случаях позволяет достичь значительно большей терапевтической эффективности при минимальном повреждении здоровых клеток. Это особенно касается при лечении заболеваний, где предъявляются особые требования к доставке и избирательному действию лекарственного соединения. Хорошо известно, что, как правило, один из энантимеров лекарственного соединения обладает существенно более высокой фармакологической активностью, чем другой энантиомер.

В настоящее время применение ферментов позволяет не только провести разделение стандартных хиральных субстратов на энантиомеры, но и осуществить широкий круг реакций органического синтеза, используя их в качестве эффективных стереоселективных катализаторов. Многие из этих процессов экономичны, удовлетворяют принципам «зеленой химии», и являются реальной альтернативой современным стереоселективным химическим катализаторам получения ценных продуктов. Химико-ферментативные методы получения физиологически активных веществ являются попыткой объединить преимущества этих подходов, используя

разнообразные ферменты, чаще всего дешевые липазы, и как правило на ключевой стадии разделения стереомеров, за которой следуют химические стадии перехода к целевым продуктам. Работа Юфрякова Вячеслава Сергеевича как раз и выполнена в такой быстро развивающейся области использования ферментов в органической химии. Процессы с использованием ферментов, как правило, более безопасны и их отличают мягкие условия проведения, высокая энантиомерная чистота целевых продуктов, не всегда достигаемая в химическом стереоселективном синтезе. Кроме того, иммобилизованные ферменты позволяют использовать их многократно без потери активности. Поэтому в научной литературе наблюдается постоянный рост числа публикаций в области использования ферментов в органической химии. Несмотря на это, до настоящего времени остается широкий ряд химических процессов, приводящих к получению оптически активных физиологически активных веществ, для которых пока не предложены способы получения с использованием доступных ферментов. Поэтому общая задача, поставленная Юфряковым Вячеславом Сергеевичем, – разработка химико-ферментативных подходов к получению хиральных физиологически активных соединений с участием разных по природе липаз на ключевых стадиях синтеза, является актуальной и имеющей важное **практическое значение**.

Рецензируемая диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, а также приложений. Список цитируемой литературы включает 203 ссылки, в основном на работы последних десяти лет, работа изложена на 149 страницах машинописного текста.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, степень её разработанности, определена цель работы, аргументирована её научная новизна, практическая значимость и сформулированы основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В обзоре литературы достаточно подробно изложены и проанализированы данные об использовании доступных липаз в органическом

синтезе, рассмотрена их роль в биологических системах и важнейшие каталитические свойства. Автор прежде всего рассмотрел основные функции липаз в типичных реакциях стереоселективного гидролиза, этерификации и переэтерификации. Затем он проанализировал ряд примеров О-ацилирования и N-ацилирования, восстановления, окисления и некоторые другие.

Особую ценность представляют приведенные автором примеры редкого процесса десимметризации прохиральных соединений липазами и нового, пока только разрабатываемого направления, – проведения ферментативных реакций в микрожидкостных биореакторах. В тоже время в обзоре приведены многочисленные примеры расщепления необычных субстратов.

В обзоре рассмотрены как последние оригинальные работы по изучаемому направлению, так и наиболее важные исследования более чем десятилетней давности. Обзор логически приводит читателя к главному выводу о перспективности выбранных автором новых химико-ферментативных подходов к получению ряда физиологически активных веществ. На основании представленных данных сделан обоснованный вывод об имеющихся в литературе разнообразных примерах применения липаз в получении органических веществ. При этом основное внимание Юфряков В.С. уделил синтезу важнейших веществ, обладающих ценными противотуберкулезными и противоопухолевыми свойствами. В целом литературный обзор дает правильное представление об успехах и проблемах в этой области, включает достаточное количество литературных ссылок, удачно иллюстрирован и, главное, подготавливает читателя к последующему обсуждению собственных экспериментальных результатов.

Центральная часть работы – Обсуждение результатов (Глава 3) – логично начинается с четкой формулировки и создания общего плана предстоящего экспериментального исследования. Для достижения поставленной цели автором решались следующие **основные задачи**:

- 1) Предложить подход и получить отдельные энантиомеры хлорного аналога бедаквила.

- 2) Разработать и осуществить химико-ферментативный синтез S,S -этамбутола.
- 3) Осуществить ферментативное выделение чистого Sc,Sc -стереомера окиси метионина.
- 4) Предложить и реализовать химико-ферментативный метод получения S -5-фтор-ДОФА.
- 5) Сравнить химико-ферментативную стратегию получения с чисто химическими подходами к синтезу целевых соединений, выявить их особенности и установить преимущества использования.

Наиболее важные научные достижения работы, представленной Юфряковым В.С., следующие:

Разработан химико-ферментативный способ получения S,S -этамбутола из 1-нитропропана и других доступных соединений в результате многостадийного химического процесса с расщеплением производных рацемического 2-амино-1-бутанола на ключевой стадии с помощью липазы.

Реализован химико-ферментативный способ получения 5-фтор- (S) -диоксифенилаланина из 2-фторфенола с использованием тирозинфеноллизазы на первой ключевой стадии синтеза энантиомерного чистого 3-фтор- (S) -тирозина. Последующее нитрование, восстановление и диазотирование полученного промежуточного продукта после заключительного гидролиза привело к получению целевого соединения.

Стереоселективным ацилированием каждого отдельного диастереомера с использованием PPL-липазы выделены четыре индивидуальных стереомера хлорного аналога бедаквилина. Получен широкий набор растворимых солей для одного из стереомеров.

Разработан уникальный стереоселективный метод получения с использованием метионин- γ -лиазы одного чистого (S,S) -диастереомера из смеси диастереомеров окиси метионина.

Данная диссертационная работа может быть высоко оценена и в плане ее **практической значимости**. Автором разработаны экологичные способы

получения лекарственного препарата этамбутола и 5-фтор-ДОФА, предложены и осуществлены химико-ферментативные превращения с применением RPL-липазы, иммобилизованной липазы В из *Candida Antarctica*, а также тирозинфеноллиазы и метионин-γ-лиазы.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 12 печатных работах, в том числе в 5 статьях, включенных в международные базы данных, в том числе 4 статьи в журналах из белого списка ВАК, в 2-х патентах РФ и 5-и тезисов докладов.

В экспериментальной части диссертации приводятся все основные необходимые данные для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. Представленные в работе практические результаты получены с использованием современных физико-химических методов исследования: ЯМР-, ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного и элементного анализа. Стереохимические особенности ряда соединений устанавливали методом ВЭЖХ с использованием хиральных колонок и данных ЯМР-спектроскопии.

Таким образом, на основании анализа текста диссертационной работы и имеющихся публикаций автора, можно заявить, что цель исследования, сформулированная в её постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными и не вызывают сомнений. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Рецензируемая работа лишена серьезных недостатков. Тем не менее, можно сделать ряд критических замечаний, не носящих принципиального характера.

1. Автор не детализирует каким путем производилось разделение реакционных смесей после завершения ферментативного процесса в каждом отдельном случае.
2. Отмечаю отсутствие данных по химическим сдвигам фтора и фосфора в экспериментальной части к разделу 3.1.
3. Вызывает удивление невысокий выход продукта при получении N-БОК-2-аминобутан-1-ола ($\pm$)-**136**.
4. На стр. 97-103 несколько небрежно описаны ЯМР спектры относительно простых соединений **10-12, 14, 16-18**.
5. На стр. 5 автореферата и на стр. 68 и 100 текста диссертации антибиотик **10** (этамбутол) это не диимин, а диамин.
6. В экспериментальной части диссертации на страницах 96-98 нумерация соединений **11 – 12а,б** не совпадает с их нумерацией на стр. 72.
7. На стр. 10, 14, 62, 92, 98, 103 диссертации имеются незначительные опечатки.

Указанные замечания никак не умаляют значимости диссертационного исследования. В целом, диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу на актуальную тему разработки химико-ферментативных путей получения физиологически активных соединений.

Результаты проведенного В.С. Юфряковым и выполненного на современном уровне исследования заслуживают высокой оценки. Они, безусловно, нашли признание и получают дальнейшее применение и развитие в работах химиков, занимающихся вопросами новых подходов к получению физиологически активных веществ. Результаты исследования найдут применение в многочисленной среде химиков органического и биохимического профиля, с диссертацией целесообразно ознакомить институты: ИМБ им. Энгельгарта, ИОХ им. Н.Д. Зелинского, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, НИОХ СО РАН и некоторые другие.

Таким образом, диссертационная работа «Химико-ферментативное получение физиологически активных соединений» по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных

результатов полностью соответствует всем требованиям раздела 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 103ОД от 14.09.2023 г., а её автор, Юфряков Вячеслав Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - Органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой органической химии Института биологии и химии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный
педагогический университет»,
доктор химических наук,
профессор

✓ - 8

Грачев Михаил Константинович

21 мая 2025г.

Специальности, по которым официальным оппонентом защищены кандидатская диссертация: 1.4.3 - Органическая химия и докторская диссертация: 1.4.8 - Химия элементоорганических соединений.



Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1, стр. 1

е-mail, рабочий телефон: mkgrachev@yandex.ru, 8 903-189-0148


О В Е Р Я Ю
ия развития