

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора Института
нефтехимии и катализа -
обособленное структурное
подразделение Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского
центра Российской академии наук
д.х.н., профессор РАН



В.А. Дьяконов

20 февраля 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Брусенцевой Ольги Игоревны** “Модификация структуры фурановых лабданоидов посредством реакций, катализируемых соединениями меди”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Возрастающая популярность и важная роль лекарств, действующим началом которых являются природные соединения или их полусинтетические производные, хорошо известна и общепризнанна. Однако низкая растворимость некоторых применяемых в медицинской практике ценных растительных веществ, препятствует их активному терапевтическому использованию. В связи с этим важнейшей задачей химиков-синтетиков является получение на основе нативных растительных веществ новых соединений, которые характеризуются высокой специфической физиологической активностью и лучшей биодоступностью. С этой точки зрения, диссертационная работа Брусенцевой Ольги Игоревны, является весьма актуальной, поскольку связана с поиском методов модификации фурановых лабданоидов, надежным источником которых являются хвоя и живица хвойных растений, которыми богата Россия. Суть представленного исследования заключается в разработке подходов к селективной модификации фурансодержащего дитерпеноида фломизоиновой кислоты с введением дополнительных алкинильных, гетероциклических и гликозидных заместителей, синтезу *N*-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов фуранолабданоидов, а также соединений макрогетероциклической структуры с лабдановым фрагментом, выявлению закономерностей и факторов, определяющих выход и состав продуктов.

Об актуальности исследования свидетельствует также поддержка работы грантами Российского научного фонда и РФФИ.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения, содержащего результаты испытаний синтезированных диссертантом соединений. Текст работы изложен на 157 страницах. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 228 работ.

Литературный обзор выполнен на тему «Макроциклические дитерпеноиды: нахождение в растениях, биологическая активность, некоторые подходы к полному синтезу» (57 стр.). Обзор включает две части. В первой, приведены структуры дитерпеноидов цембранового, ятрофанового, латиранового и ингенанового рядов, данные об их биологической активности, а также примеры синтеза природных макроциклических дитерпеноидов с рассмотрением условий внутримолекулярной макроциклизации. Во второй части обзора рассмотрены и обобщены примеры синтеза макроциклических соединений, включающих каркас би-, три- и тетрациклических дитерпенов. При этом, в разработке методов макроциклизации дитерпеноидов автором отмечается роль Казанской школы исследователей (группа профессора Катаева В.Е.). Обзор изложен с привлечением 157 литературных источников, из которых более половины (85 работ) опубликовано за последние 5 лет. В завершении анализа литературного материала диссертант делает вывод о важности развития исследований по созданию селективных методов макроциклизации, которые могут быть основаны как на классических, так и на каталитических методах.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов». Первый раздел посвящен синтезу производных фломизоиковой кислоты, содержащих пропаргильные заместители в различных положениях остова (при кислотной функции, в положении C-7 и в фурановом цикле). В результате этого исследования предложены удобные методы синтеза ряда ценных алкинилзамещенных производных фломизоиковой кислоты и ее метилового эфира. Дальнейшее развитие исследования было связано с изучением реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезированных терминальных алкинов с полученными по известным методикам азидами сахаров (α -D-глюкозы, D-(+)-ксилозы, L-арабинозы, D-галактозы) в присутствии Cu(I)-катализатора. В результате этого исследования предложен эффективный способ синтеза N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов лабданоидов. Следующий раздел диссертации включал получение конъюгатов фуранолабданоидов с глюкуроновой кислотой. Последовательной функционализацией фломизоиковой кислоты по карбоксильной группе и фурановому циклу, включающей стереоселективное глюкуронилирование, региоселективное

формилирование, восстановительное аминирование и CuAAC реакцию полученного терпеноидного алкина с 1-дезоксиди-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-азидо- α -*D*-глюкопирануранатом, разработана схема синтеза лабданоидного диглюкуронида с общим выходом 7%. Синтезированы и охарактеризованы моноглюкурониды фломизоиковой кислоты.

Важным результатом исследования диссертанта является разработка селективных методик синтеза бис-триазолилсодержащих макроциклических соединений с встроенным фурановым циклом. Для синтеза этих соединений использована конвергентная стратегия, включающая получение α,ω -диазидов и метил-15,16-бис-[*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-(пропинил)аминометил]-15,16-лабдатриеноата и их Cu(I)-катализируемое циклоприсоединение. Реализации предложенной стратегии способствовало умелое и грамотное применение диссертантом защитных групп и реагентов. Для двух макрогетероциклов по данным ^1H ЯМР-спектров методом молярных отношений изучена способность связывания с ионами цинка.

Примечательно обнаружение высокой селективной цитотоксичности в отношении опухолевых клеток человека для макроциклического соединения 408 с наибольшим размером циклической полости. Это соединение представляет интерес для дальнейшего изучения в качестве противоопухолевого агента. Для гликозилированных производных фломизоиковой кислоты получены данные об анальгетической активности, проведено сравнение обезболивающего действия с эффектом фломизоиковой кислоты и препарата “Диклофенак-натрий”.

Обращает внимание грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C , корреляционные спектры, масс-спектрометрия).

Представленная О.И. Брусенцевой работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень. Диссертант провел широкое, оригинальное и плодотворное исследование, отличающееся цельностью, большим объемом информации и четкостью изложения.

Применение и умелое использование современных методов идентификации и анализа структуры органических соединений обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Поводов для принципиальной критики работа О.И. Брусенцевой не вызывает.

По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. Некоторые описания структур природных макроциклов (стр.10, абзац 1; стр. 21, абзац 1; стр. 28, абзац 2; стр. 37, абзац 3) малоинформативны.
2. В схемы автореферата в изображении структурной формулы фломизоиковой

кислоты вкралась досадная опечатка: изображение асимметрического атома углерода атома C-10 (у двойной связи!) Следует отметить, что в диссертации (кроме таблицы 6) все структуры изображены верно!

3. В тексте диссертации встречаются опечатки, но их количестве незначительно. Например: стр. 93 – соединение **410**; должно быть соединение **408**.

Указанные замечания не затрагивают сути работы и носят рекомендательный характер.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы при проведении исследований на химическом факультете Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Институте химии УФИЦ РАН (Уфа), Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа), Институте органического синтеза им. И.Я. Пастера УрО РАН (Екатеринбург), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск).

По материалам диссертации опубликовано 2 научные статьи в рекомендованных ВАК РФ журналах (Журнал органической химии, Journal of Inclusion and Macrocyclic Chemistry). Результаты исследования доложены на семи Российских и международных конференциях.

На основании вышеизложенного можно констатировать, что диссертация Брусенцевой Ольги Игоревны «Модификация структуры фурановых лабданоидов, посредством реакций, катализируемых соединениями меди» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи по созданию оригинальных методик получения терминальных алкинов лабданового ряда разнообразного строения, N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов лабданоидов, а также макрөгетероциклических соединений уникальной структуры с встроенным дитерпеновым фрагментом. Представленная работа является актуальным, цельным и завершенным исследованием, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Брусенцева Ольга Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре ИНК УФИЦ РАН (протокол №1 от 13 февраля 2020 г), присутствовало 36 чел. (категории научный персонал).

Ибрагимов Асхат Габдрахманович, доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия), зав. лабораторией гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН главный научный сотрудник, доктор химических наук e-mail: a.ibragimov@mail.ru; тел: 8 347 284-27-50.

Институт нефтехимии и катализа - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450075, Республика Башкортостан, город Уфа, проспект Октября, 141

Телефон: +7 347 284-27-50; e-mail: ipc@ipc-ras.ru, ink@anrb.ru; Веб-сайт: <https://ipc-ras.ru/>

Я, Ибрагимов Асхат Габдрахманович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 003.049.01, и их дальнейшую обработку.

Подпись

19.02.2020 г.

Подпись д.х.н., проф. А.Г. Ибрагимова удостоверяю:

Ученый секретарь ИНК УФИЦ РАН, к.х.н.



Карамзина Д.С.