

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Харитонов Юрия Викторовича «Полифункциональные соединения на основе лабдановых и пимарановых дитерпеноидов: синтез, свойства, перспективы применения», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00. 03 – Органическая химия.

Терпеноиды - один из самых распространенных классов природных соединений. В настоящий момент, в связи с интенсивным развитием химии этих соединений, на них все больше обращают внимание как на синтоны для получения многих ценных продуктов. Причинами являются доступность, уникальность строения, и во многих случаях - выраженная биологическая активность, проявляемая соединениями этого класса. В последние годы интенсивно развивается исследование синтетических возможностей терпеноидных субстратов, поиск новых путей их модификации и необычных продуктов реакций с их участием. Не являются исключением и дитерпеноиды лабданового и пимаранового ряда, некоторые из представителей которых исходно обладают антибактериальной, противовирусной, противоопухолевой, кардиотонической и другими видами биологической активности. Важно отметить, что практически важным источником дитерпеноидов, в том числе абиетана, лабдана, пимарана является сосна кедровая сибирская *Pinus sibirica* R Mayr, живица которой богата ламбертиновой и изопимаровой кислотами. Известен ряд синтетических трансформаций ламбертиновой кислоты, однако круг таких химических трансформаций на настоящий момент ограничен, в связи с чем работа Харитонova Ю.В., целью которой является разработка селективных методов модификации ламбертиановой и фломизоиковой кислот, их метиловых эфиров, изопимаровой кислоты и ее производных, разработка способов синтеза на их основе ценных синтонов – нитрилов, амидов, пептидов, гетероциклических и гибридных соединений новых типов, в том числе, соединений макроциклической структуры и установление закономерностей структура – биологическая активность – является актуальной и перспективной.

Диссертация Харитонova Ю.В. изложена на 356 страницах, содержит 25 рисунков (включая приложения), 111 схем и 27 таблиц. Работа включает введение, девять глав с обсуждением результатов, экспериментальную часть, выводы, четыре приложения и

список цитируемой литературы (305 источников). Основные результаты, представленные в диссертации, изложены в 22 статьях, 4 патентах, а также в тезисах 26 докладов, представленных на конференциях различного уровня.

Не смотря на то, что одной из публикаций автора является обзор, посвященный фуранодитерпиноидам лабданового ряда, автор счел возможным отойти от классического для диссертационных работ изложения материала и литературный обзор в виде отдельной главы в диссертации отсутствует. Тем не менее, каждую из глав обсуждения полученных результатов предваряют литературные данные, имеющие отношения к обсуждаемой теме.

После Введения, в котором автор обосновывает актуальность работы и формулирует цели исследования, идет глава, описывающая основные объекты исследования и формулируются основные задачи данной работы, что опять таки является отступлением от классического изложения материала, когда объект, цели и задачи исследования представляются во Введении.

В последующих главах 3-9 автор обсуждает основные полученные результаты. Разработан метод получения метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты и предложен способ выделения изопимаровой кислоты из живицы *Pinus sibirica* R. Mayr. Исследованы окислительные превращения метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты и ее производных по циклу В, получен ряд новых эпокси-, гидрокси- и оксотрициклических дитерпеноидов. На основе окислительных превращений ламбертиановой и фломизоиковой кислот и их производных, предложены схемы получения аналогов природных 7 α -гидрокси- и 7-оксолабдатриенов. Расширен синтетический потенциал 15,16-эпоксилабдатриенов – получены их производные с нитрильным, аминотетильным, оксимным, амидными и алкинильными заместителями. Предложены эффективные методики синтеза азотсодержащих фуранолабданоидов с фрагментами карбамоилвинилбензамида, эфира 2-бензоиламиноакрилоиламинокислот, гидразида α,β -ненасыщенной акриловой кислоты, 1,2,4-триазин-6-она и 2-фенил-4,5-дигидроимидазол-5-она на основе (Z)-5-оксо-2-фенил-оксазол-4-илиденметил-15,16-эпоксилабдатриена.

Медь-катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения диацетиленов лабданового ряда с диазидами синтезирован ряд ранее неизвестных хиральных 1,2,3- триазолсодержащих макроциклических соединений, различающиеся размером полости, количеством атомов кислорода и степенью интегрирования в

дитерпеновый остов. Проведено систематическое исследование внутримолекулярной циклизации N-алкенилфурфуриламидов, полученных ацилированием N-замещенных аминометил-15,16-эпокси-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдатриенов. Предложен путь синтеза производных изоиндолин-3-онов и 7,9a-эпокси-гексагидротиазоло[2,3-a]изоиндол-5-онов с терпеновым заместителем, основанный на внутримолекулярной циклизации лабдановых N-алкенилфурфуриламидов и метил-16-тиазолидинилламбертианата соответственно. Изучена Au(III)-катализируемая циклоизомеризация 16-алкинил- и 15,16-диалкинил-ламбертианатов. Впервые осуществлены Au- и Pd-катализируемые реакции по фурановому циклу лабданоидов. Показано, что реакции метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированными алкенами в присутствии солей золота протекают с образованием 16-алкил- или 15,16-диалкилзамещенных производных метилламбертианата, соотношение которых значительно зависит от природы алкена. Найдены условия регио- и стереоселективного проведения Pd-катализируемого окислительного кросс-сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с метилакрилатом, фенилакрилатом, метилвинилкетонем, фенилвинилкетонем и N-замещенными амидами акриловой кислоты, приводящие к образованию (E)-16-виниллабдатриеноатов.

Заключительная глава обсуждения результатов посвящена исследованиям биологической активности полученных соединений. В результате чего были выявлены соединения, представляющие потенциальный интерес в качестве соединений-лидеров для разработки новых лекарственных препаратов. В частности было установлено, что амид ламбертиановой кислоты обладает стимулирующим действием на центральную нервную систему и нейропротекторными свойствами. Среди синтезированных лабдатриенов с (Z)-5-оксо-2-фенил-оксазол-4-илиденметильным или карбамоилвинилбензамидным заместителем в положении C-16 выявлены вещества с антиоксидантной, гепатопротекторной и гемостимулирующей активностями. Найдены высокоэффективные гепатопротекторы в ряду терпеноидных 10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.01,5]-6-карбокситеценонов. Установлена взаимосвязь между строением и цитотоксической активностью синтезированных веществ и определены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека в ряду 16-замещенных эпоксилабдатриенов, оптически активных декалинов с 7-гидроксиизоиндолиновым или 7-гидроксидигидроизобензофурановым заместителем, C-17,18-макрогетероциклических соединений и лабдановых 1,3,4-

оксадиазолов. Для N,N'--(гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамид) выявлена цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток *in vitro* и противоопухолевая активность *in vivo*, выражающаяся в задержке роста перевиваемой животным злокачественной опухоли.

Глава Экспериментальная часть содержит подробное описание экспериментальных процедур, что не оставляет сомнения в достоверности полученных результатов, представленных в предыдущих главах.

Завершают работу Выводы, полностью отражающие результаты работы, четыре приложения и список цитируемой литературы.

Диссертационная работа и автореферат аккуратно оформлены, текст содержит незначительное число опечаток.

К диссертационной работе имеется незначительное число замечаний.

Основным замечанием является структура оформления диссертационной работы. Отсутствие главы Литературный обзор хотя и не является нарушением ГОСТ Р 7.01.11 – 2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления», тем не менее, наличие такой главы является общепринятым и позволяет, в случае необходимости, получить читателю общее представление об объекте исследования. Приложения должны находиться после списка цитируемой литературы. В списке литературы, некоторые ссылки дублируются (например, 74 – 77, 110-127, 285 -294, 286 -295). Внедрение фрагментов литературного обзора в текст глав обсуждения результатов привело к возникновению путаницы в оглавлении. Разделы 8.3 и 8.4 имеют одно и тоже название, в тоже время раздел «Фуран и его производные в реакциях Хекка и окислительного сочетания (Литературные данные)» вообще не имеет номера.

Некоторые рисунки являются мелкими и плохо различимыми (например, ЯМР спектры на рис. 7a,7b – 10a, 10b)

Однако данные замечания относятся к оформлению диссертационной работы и не снижают её научной значимости.

В целом диссертацию характеризует высокий научный уровень. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследования. Основные результаты являются новыми, представляющими значительный научный и, в ряде случаев, практический интерес. Достоверность результатов и их интерпретация не

вызывают сомнения. Структуры полученных в рамках работы соединений подтверждены необходимым набором современных спектральных методов.

Автореферат в полном объеме отражает содержание работы.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, и является научно-квалификационной работой, содержащей положения, квалифицируемые как крупное научное достижение в области химии органических соединений, а её автор, Харитонов Юрий Викторович, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. Тел. (383) 363-51-82, E-mail silnik@niboch.nsc.ru.

Главный научный сотрудник, заведующий лабораторией Органического синтеза ИХБФМ СО РАН, д.х.н.



Сильников В.Н.

11 января 2018 г.

Подпись Сильникова В.Н. заверяю

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН



Пестряков П.Е.