

О Т З Ы В

официального оппонента 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.

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 дитерпеноидных 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 ламбертиановой кислоты, в частности её трансформация в изомерную фломизоиковую кислоту, однако круг таких химических трансформаций на настоящий момент ограничен. В связи с чем работа Брусенцевой О.И., целью которой является разработка селективных методов модификации фуранолабданоидов посредством медь катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения моно и диалкинилзамещенных производных фломизоиковой кислоты, разработка способов синтеза на их основе ценных синтонов – N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов, а также соединений макроциклической структуры и исследование некоторых видов биологической активности – является актуальной и перспективной.

Диссертация Брусенцевой О.И. изложена на 157 страницах, содержит 17 рисунков (включая приложения), 50 схем и 7 таблиц. Работа включает введение, литературный

обзор, обсуждение результатов, отдельную главу с обсуждением результатов биологической активности, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы (228 источников) и приложения. Основные результаты, представленные в диссертации, изложены в 2 статьях, а также в тезисах 5 докладов, представленных на конференциях различного уровня.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, формулирует цели исследования, подтверждает научную новизну проводимых и выполненных в рамках диссертационной работы исследований.

Литературный обзор, представленный в диссертационной работе, состоит из трех частей в которых автор обсуждает структуру и биологическую активность природных макроциклических дитерпеноидов цембранового ятрофанового, латиранового и ингенанового рядов, а также синтез дитерпеноидов цембранового и латиранового рядов, синтез макроциклических производных стевиола, изостевиола, малеопимаровой и ламбертиановой кислот. В обзоре рассмотрен широкий круг дитерпеноидов с точки зрения их биологической активности и синтетического потенциала, тем не менее из него не следует интерес автора именно к фурановым лабданоидам, а именно фломизоиковой кислоте, являющейся исходным объектом для химических трансформаций, выполненных в работе. Для объяснения интереса к этому объекту автор вводит в раздел Обсуждение результатов отдельную главу – выбор объекта исследования. В последующих главах 2.2 - 2.5 автор обсуждает основные полученные результаты, связанные с химической трансформацией фломизоиковой кислоты.

Основой химической модификации является синтез ряда пропаргилокси и моно и дипропаргиламинопроизводных 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена. Введение в молекулу фрагмента, содержащего терминальную тройную связь, позволяет осуществить синтез широкого спектра конъюгатов производных фломизоиковой кислоты посредством медь катализируемой реакции биполярного циклоприсоединения. В частности, используя этот подход, были получены не известные ранее конъюгаты производных фломизоиковой кислоты с различными гликазидами (D-(+)-ксилоза, L-арабиноза, α -D-глюкоза, D-галактоза, D-глюкуронолактон). Были получены конъюгаты, содержащие два гликозидных фрагмента.

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 и количеством атомов кислорода. Полученные макроциклические соединения были исследованы на предмет их способности образовывать комплексы с ионами цинка. С помощью метода ^1H - ЯМР спектроскопии было определено значение константы устойчивости комплексов. Были выявлены центры связывания с ионами цинка.

Отдельная глава посвящена исследованию биологической активности синтезированных соединений. Из широкого спектра потенциальной биологической активности были исследованы анальгетическая активность и цитотоксические свойства фломизоиковой кислоты и ее производных в отношении различных линий опухолевых клеток человека. Была показана перспективность дальнейших исследований ряда полученных соединений.

Раздел 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, список цитируемой литературы и приложение.

К диссертационной работе имеется незначительное число замечаний.

Литературный обзор, представленный в диссертационной работе, представляет собой три слабо связанных между собой части. Рассмотрение широкого спектра дитерпеноидов с точки зрения их биологической активности, так же как и рассмотрение методов синтеза макроциклических производных дитерпеноидов логично. В тоже время часть литературного обзора, связанного с рассмотрением подходов к полному синтезу других дитерпеноидов представляется избыточным.

К сожалению, в диссертации встречаются опечатки и неточности. Так в оглавлении название главы, являющейся Литературным обзором, не выделено и создается впечатление, что главы литературного обзора являются подразделами Введения. На стр. 77 даются ссылки на схемы 42 и 43, должно быть 43 и 44 соответственно. В ряде случаев структуры в тексте диссертации (соединения 310, 369-382, 385,386) и все структуры в автореферате, содержащие фрагмент фломизоиковой кислоты, приведены

с ошибкой (оптический центр при двойной связи). На стр. 93 одно и тоже соединение имеет номер 408 и 410.

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 кандидатским диссертациям, и является актуальной, завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, а её автор, Брусенцева Ольга Игоревна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата 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.

25 февраля 2020 г.

Сильников В.Н.

Подпись Сильникова В.Н. заверяю

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН



Пестряков П.Е.