

ОТЗЫВ

на автореферат и диссертацию Громовой Марии Александровны
**«Синтез и превращения азотсодержащих производных изопимаровой кислоты с
помощью реакций каталитического аминирования, циклоизомеризации и
1,3-диполярного циклоприсоединения»**,
представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Громовой М.А. посвящена разработке методов модификации доступных природных дитерпеноидов – пимаровой кислоты, метилового эфира пимаровой кислоты, метил 14 β -гидроксидигидроизопимарата и синтезу на основе этих веществ новых азотсодержащих производных для последующего изучения в медицинских целях.

В последние десятилетия дело создания новых лекарственных препаратов сталкивается с резким ростом расходов для их разработки и снижением темпа ввода в оборот новых лекарств. Одним из путей повышения эффективности исследований в этой области является глубокая модификация доступных природных соединений с уже установленными лекарственными свойствами. Представленная работа находится в русле таких исследований, проводимых лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН.

В работе Громовой М.А. для этой цели использованы доступные трициклические дитерпены - пимаровая кислота, метиловый эфир пимаровой кислоты, метил 14 β -гидроксидигидроизопимарат и другие соединения на их основе. Диссертация состоит из нескольких разделов, которые охватывают: изучение кислотно-катализируемого взаимодействия 14 β -гидроксидигидроизопимарата с замещенными анилинами (9 представителей); синтез 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаранов, полученных на основе метилового эфира 15-оксо-1516-дигидроизопимаровой кислоты и ряда аминокислот; синтез β -карболинов дитерпенового ряда; синтез и химические превращения дитерпеноидов 5-метилен-4,5-дигидрооксазола; синтез дитерпеноидов с оксазолинметилтриазольными фрагментами в положении С-4; синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты и получение гетероциклических производных дитерпеноидов на его основе и изучения биологической активности полученных соединений.

Общий объем диссертации с приложениями составляет 250 стр, список цитированной литературы 240 ссылок. В работе описано 115 новых соединений, для 11 из которых были выращены кристаллы и выполнен рентгеноструктурный анализ. Впечатляет настойчивость и скрупулезность соискателя сумевшего в ограниченный срок выполнить такой объем работ. Отмечу например, что автор не ограничился синтезом оксазольных производных аминокислот по кольцу С дитерпена, но и получил альтернативную библиотеку оксазольных производных С-4 атома кольца А. По всем разделам работы прослеживается стремление автора максимально использовать реакционную способность вновь полученных веществ. Используя синтетический потенциал реакции Хьюсгена–Мельдаля–Шарплесса из синтезированного азидного производного оксазола, полученного по атому С-4, конденсацией с алкинильными производными аминокислот была синтезирована еще одна группа гибридных гетероциклических ансамблей на основе изопимаровой кислоты. Итогом упорного труда соискателя стала коллекция азотсодержащих производных группы изопимарана, для которых в профильных лабораториях была изучена цитотоксическая и противоязвенная активность и найдены соединения перспективные для дальнейшего исследования.

Однако, большой объем исследований представленный в диссертации не позволил соискателю в должной мере полно изложить свою работу в автореферате. Только обращение читателя к тексту самой диссертации снимает возникающие вопросы.

В реферате отмечены следующие недостатки: в схеме 1, таблицы 1 и тексте имеются разногласия в нумерации соединений. В схеме 4 (вторая строка) вместо анилина **22**, по-видимому следует поставить анилин **17**. Имеются неудачно сформулированные утверждения, например первый абзац на стр. 11. Отмеченные недостатки не носят принципиального характера и не влияют на выводы и общее положительное заключение.

Представленная диссертационная работа Громовой М.А. является законченным научным исследованием. Строение вновь синтезированных соединений и их свойства подтверждены разнообразными физико-химическими методами исследования. Предложенные диссертантом механизмы превращений изучаемых веществ согласуются с экспериментальными данными. Полученные Громовой М.А. результаты по синтезу, свойствам и реакционной способности производных пимаровой кислоты, метилового эфира пимаровой кислоты, метил 14β-гидроксидигидроизоимарата могут быть использованы в ВУЗах и научно-производственных учреждениях при создании новых биологически активных соединений.

Научная новизна представленной работы сомнений не вызывает. Материалы исследования опубликованы в 3 статьях и 6 тезисах докладов, представленных на российских и международных конференциях. Поставленные задачи, уровень их решения, актуальность темы, свидетельствуют о том, что диссертационная работа Громовой Марии Александровны удовлетворяет требованиям ВАК, 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 02.00.03 – органическая химия..

старший научный сотрудник
лаборатории органического синтеза
природных соединений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Тихоокеанского института
биоорганической химии им. Г.Б.Елякова
Дальневосточного отделения РАН/ТИБОХ ДВО РАН,
кандидат химических наук

Полоник Сергей Георгиевич

Почтовый адрес: 690022 г. Владивосток
проспект 100 лет Владивостоку, 159,
тел: 8(232)2319932, e-mail: sergpol@piboc.dvo.ru

Подпись Полоника С. Г. заверяю
Ученый секретарь ТИБОХ ДВО РАН, к.б.н.



Куриленко В.В.