

«УТВЕРЖДАЮ»

Ио директора Института
нефтехимии и катализа –
обособленного структурного
подразделения Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
Уфимского федерального
исследовательского центра
Российской академии наук,

д.х.н.

В.А. Дьяконов

3 сентября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Громовой Марии Александровны** «Синтез и превращения азотсодержащих производных изопимаровой кислоты с помощью реакций каталитического аминирования, циклоизомеризации и 1,3-диполярного циклоприсоединения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Изучение направленных синтетических трансформаций доступных природных соединений составляет перспективное направление синтетической органической химии. При этом особое внимание уделяется разработке новых методов модификации, в том числе, способов каталитических превращений полифункциональных веществ с определенной биологической активностью. В этом плане все большее внимание заслуживают подходы, которые позволяют провести синтез или модификацию перспективных соединений с применением реакций, катализируемых переходными металлами. Диссертационная работа Громовой М.А. выполнена в этом направлении и посвящена разработке способов модификации трициклического дитерпеноида изопимаровой кислоты. Пимарановые дитерпеноиды, к числу которых принадлежит изопимаровая кислота, составляют основу сосновой канифоли и являются весьма доступными соединениями наряду с абитановыми дитерпеноидами. При этом следует отметить, что абитановые дитерпеноиды в плане синтетических трансформаций изучаются достаточно хорошо, в результате чего получены весьма ценные биологически активные соединения. Превращения же пимарановых дитерпеноидов выполнены, в

основном, с использованием методов классической органической химии (реакции окисления, гидроборирования, гидрирования). Каталитические превращения пимарановых дитерпеноидов систематически не изучались. Между тем, в ряду минорных метаболитов пимаранового ряда (в основном, глубоко окисленных производных) найдены соединения с ценной биологической активностью (прежде всего противоопухолевой и антимицробной). В этой связи диссертационная работа М.А. Громовой, посвященная расширению синтетических возможностей трициклических дитерпеноидов, включающая изучение каталитических превращений метилового эфира изопимаровой кислоты, N-пропаргиламида изопимаровой кислоты и метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата, и выявление биологически активных агентов в ряду синтезированных производных, представляется **актуальной** и своевременной. Поддержка проводимых исследований грантами РНФ, РФФИ подтверждает актуальность и научную значимость исследований соискателя.

2. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ, ИМЕЮЩИЕ НАУЧНУЮ НОВИЗНУ И ПРАКТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ

Научная новизна и практическая ценность работы

Основное содержание диссертационной работы Громовой М.А. изложено в главе 2 (42 стр.) Содержание включает три органично взаимосвязанных раздела. Первый раздел посвящен изучению реакции прямого каталитического аминирования 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты различными нуклеофилами (анилинами, *трет*-бутилкарбаматом и бензолсульфамидом). В результате подобраны эффективные каталитические системы на основе Au(I), Au(III), добавки солей серебра, позволившие синтезировать 7 α -аминозамещенные производные изопимаровой кислоты с высокими выходами.

Диссертантом предложен заслуживающий внимания способ получения метилового эфира 15-оксо-15,16-дигидроизопимаровой кислоты окислением метилового эфира изопимаровой кислоты в присутствии системы PdCl₂-бензохинон. Далее на основе полученного кетона синтезированы оксазолы и β -карболины с фрагментами трициклического дитерпеноида. При выполнении этой части исследования диссертант, безусловно, проявил все свое мастерство химика-синтетика. Достаточно указать на результаты искусного разделения сложных смесей продуктов, позволившие выделить побочные продукты **52** и **53** тетрациклического строения с выходом 1.4-4%. Для четкого доказательства структур эти соединения были получены встречным синтезом из метилового эфира 15-оксо-15,16-дигидроизопимаровой кислоты. Автором предложены оригинальные превращения изопимаровой кислоты по карбоксильной группе. В этой

части исследования, предложив оригинальные способы синтеза N-пропаргиламида и N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты, автор развил исследования в сторону введения гетероциклических заместителей в молекулу дитерпеноида. В этой части работы представляет интерес реализованный автором одnoreакторный двухстадийный метод синтеза дитерпеноидного 5-метилена-4,5-дигидрооксазола и 5-(бромметил)оксазола на его основе. С помощью Cu-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC-реакции) терпеноидного 5-азидометилноксазола с ацетиленовыми и бис-ацетиленовыми соединениями из эфиров аминокислот получены оксазолилметилтриазильные производные дитерпеноидов, включая терпензамещенные ансамбли гетероциклов из метилена-связанных оксазольных и 1,2,3-триазольных циклов с фрагментами бензойной кислоты и метилового эфира аланина. Примечательно, что введение таких своего рода фармакофорных фрагментов выполнено также путем превращений 5-(азидометил)-2-(циклогексан)оксазола. В результате была показана важность как терпеноидного, так и полигетероциклического (оксазолилметилтриазольного и оксазолилметил-триазолилметиламинометил-триазолильного) фрагментов в проявлении цитотоксических свойств молекул. Как показано соискателем, полученная последовательность сочетания гетероциклов (гетероциклический ансамбль), играет существенную роль в проявлении биологического эффекта, а возможно и селективности действия.

В разделе 2.6 диссертации осуществлен синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты и изучено его химическое поведение в реакции кросс-сочетания-циклизации с различными арил(гетарил)галогенидами. Получены новые типы гибридных структур с фрагментами трициклического дитерпеноида и хроменов, бензопиранов, индолов и изохроманов, соединенных амидным или метилкарбамоильным линкерами.

Говоря о **практической значимости** диссертационной работы Громовой М.А., важно отметить разработку легко масштабируемых способов получения практически ценных производных: метилового эфира 7-амино-15,16-дигидросандаракимаровой кислоты, метилового эфира 15-оксо-15,16-дигидроизопимаровой кислоты, N-пропаргиламида и N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты. Следует выделить также некоторые производные, на которые необходимо обратить внимание в качестве перспективных агентов. Прежде всего, это производные изопимаровой кислоты, содержащие гетероциклические заместители в положении С-4; о цитотоксичности ряда таких производных в диссертации получены весьма ценные результаты, открывающие перспективы их дальнейшего исследования.

3. СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ЗАЯВЛЯЕМОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Согласно паспорту заявляемой специальности «02.00.03 – органическая химия», диссертационная работа Громовой М.А. соответствует пунктам:

- 1 Выделение и очистка новых соединений;
 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
 7. Выявление закономерностей типа “структура-свойство”.
4. ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ, СТЕПЕНИ ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТИ И КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа М.А. Громовой состоит из введения, литературного обзора, главы с обсуждением результатов исследований автора, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Текст работы изложен на 250 страницах. Библиографический список диссертационной работы включает 240 источников (из них – 149 ссылок на работы за 2001-2018 гг). При написании литературного обзора использовано 144 источника (из них 75 ссылок на исследования 2001-2011 гг). Ссылки [165, 172, 207] относятся к работам соискателя. Приложение к диссертации включает: (экспериментальные данные рентгеноструктурных экспериментов для 12 соединений, синтезированных соискателем, таблицы с данными по цитотоксичности 54 новых соединений, а также данные спектров ЯМР ^{13}C полученных веществ).

В литературном обзоре (50 стр.), обобщены литературные данные по синтетическим превращениям пимарановых дитерпеноидов и их биологической активности. Эта часть диссертации содержит много ценных сведений как по современным направлениям синтетической модификации пимаранов, так и по классическим превращениям – перегруппировкам пимаранового остова и циклизациям с образованием стробанового и хибанового остовов, и циклизациям с образованием стероидного остова.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов и полностью отражает весь ход выполненной работы и выводы по диссертации.

Экспериментальная часть демонстрирует методы, предпринятые для выполнения поставленной цели. Даны физико-химические и спектральные характеристики полученных продуктов. Постановка эксперимента и трактовка полученных данных подтверждают высокую научную эрудицию диссертанта. О высоком профессионализме автора, как в экспериментальном, так и теоретическом плане свидетельствуют также данные не только о целевых, но и о побочных продуктах реакций и объяснение возможных путей их образования.

Следует отметить как несомненное достоинство работы корректное исполнение

структурных исследований, указывающих на высокую квалификацию соискателя в области физико-химических исследований органических соединений. Применение и умелое использование современных и традиционных методов выделения, идентификации и анализа (ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА, тонкослойная хроматография и др.) обеспечивает высокую степень **достоверности** полученных данных и сделанных на их основе выводов. В этом аспекте представляет интерес раздел 2.7 диссертации, в котором обсуждены особенности строения синтезированных групп соединений. Несомненную ценность представляет раздел 2.8 диссертации, посвященный выявлению взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью некоторых синтезированных соединений.

В целом, содержание диссертации соответствует цели работы. Она представляется как **завершенное** научное исследование, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Исходя из вышеизложенного, очевидно, что научная новизна исследования, достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений. Результаты исследования М.А. Громовой представляют собой значимость для науки и практики и могут быть использованы в направленном синтезе биологически активных соединений, в частности противоопухолевых агентов.

5. АПРОБАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПУБЛИКАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты работы с достаточной полнотой отражены в серии из трех статей, опубликованных в международных журналах, входящих в список ВАК, и в тезисах 14 докладов на отечественных и международных конференциях. Автореферат работы, как по структуре, так и по сути изложения полученных результатов, полностью и верно отражает содержание диссертации.

6. ВОПРОСЫ И ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

Поводов для принципиальной критики работа М.А. Громовой не вызывает. По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. Автор впервые получил интересные гибридные соединения состава “пимарановый дитерпеноид-хромен” (2*H*-1-бензопиран) на основе реакции N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты с 2-иодфенолом (стр. 93 диссертации). Структура соединений доказана с помощью РСА. Не предпринимались ли попытки оптимизировать условия этой реакции (например, поиск другой каталитической системы, при которой не будет образования стирольных производных дитерпеноидов).

2. Примечательно выделение ряда минорных продуктов – дикетонов **52** и **53** в “мультикомпонентных” превращениях метилового эфира 15-оксо-15,16-дигидроизопимаровой кислоты. Строение этих соединений подтверждено автором при выдерживании метилового эфира 15-оксо-15,16-дигидроизопимаровой кислоты в условиях реакции. Какие все-таки имеются предположения о возможном пути образования тетрациклических соединений **52** и **53**?
3. В автореферате: Таблица 1 (стр.8) вместо номеров продуктов реакции 6,7,8,9 следует читать 5,6,7,8 соответственно, по номерам, приведенным в первой схеме (В диссертации номера перечисленных соединений указаны верно).

Приведенные вопросы и замечания не снижают хорошего впечатления от представленного М.А. Громовой исследования, не затрагивают сущности работы, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и не умаляют теоретической и практической значимости диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая диссертационную работу М.А. Громовой в целом, отмечаем, что она является актуальной, цельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Её характеризует высокая культура исследования, оригинальность замысла и исполнения, научная новизна и фундаментальная значимость полученных результатов. Результаты работы М.А. Громовой могут быть использованы в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, Института нефтехимии и катализа РАН, УФИХ РАН (Уфа), ИОФХ им. А.Е. Арбузова Каз НЦ РАН (Казань), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), ИРИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН и других организациях, занимающихся изучением направленных трансформаций низкомолекулярных растительных метаболитов и поиском их практического применения.

Диссертационное исследование представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на актуальную тему. Диссертационная работа Громовой Марии Александровны «Синтез и превращения азотсодержащих производных изоимаровой кислоты с помощью реакций каталитического аминирования, циклоизомеризации и 1,3-диполярного циклоприсоединения» относится к разряду высококвалифицированных фундаментальных научных исследований, совокупность положений и выводов которой можно классифицировать как новое достижение в области синтетической органической химии, **содержащее решение задачи** направленной модификации трициклических дитерпеноидов пимаранового ряда

посредством каталитических превращений с участием переходных металлов. По объёму и качеству проведённого эксперимента, по новизне и актуальности полученных результатов, по научно-методическому уровню и практической значимости диссертация отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор Громова Мария Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - «Органическая химия».

Диссертационная работа Громовой М.А. рассмотрена и обсуждена на научном семинаре ИНК УФИЦ РАН (протокол №11 от 23.08.2018). Данный отзыв заслушан и одобрен.

Доктор химических наук
(по специальности 02.00.03 – Органическая химия),
профессор Института нефтехимии и катализа
УФИЦ РАН
3 сентября 2018г.

А.Г. Ибрагимов

Ибрагимов Асхат Габдрахманович
доктор химических наук, профессор,
зав. лабораторией гетероатомных соединений
Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН
450075, г. Уфа,
проспект Октября, 141
Телефон/факс: +7 (347) 284-27-50
Электронная почта: ink@anrb.ru

Подпись д.х.н., проф. А.Г. Ибрагимова удостоверяю:
Ученый секретарь ИНК УФИЦ РАН,
к.х.н., с.н.с.
3 сентября 2018г.



А.Ю. Сливак