

## 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 — это класс природных соединений, встречающихся в высших растениях, мхах, водорослях и лишайниках, а также в насекомых, микробах или морских организмах. На протяжении веков многие из этих соединений использовались в качестве ингредиентов ароматических композиций, лекарственных соединений или пигментов. Лабданы, принадлежащие к группе бициклических дитерпеноидов, были обнаружены в качестве вторичных метаболитов в тканях грибов, насекомых, морских организмов, а также в эфирных маслах, смолах и тканях высших растений. Известно, что дитерпены лабданового типа обладают широким спектром биологической активности, проявляя широкий спектр биологических свойств, таких как антимуtagenное, антибактериальное, противогрибковое, цитотоксическое, противовоспалительное, анальгетическое действие, и т.п.

В многих публикациях отмечается, что дитерпены лабданового типа, во-первых, довольно распространены в природе, а во-вторых, чувствительны к химическим манипуляциям, что делает их подходящим сырьём для синтеза многих ценных соединений, обладающих, в частности, фармакологической активностью.

Однако, эти пути синтеза, как правило, сложны и дороги из-за их многочисленных реакционных стадий. В связи с этим 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 биологическая активность – 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.

Представленный в диссертационной работе литературный обзор 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 стевии, изостевии, малеопимаровой и ламбертиановой кислот.

Обоснование выбора фломизоиковой кислоты в качестве исходного объекта для химических трансформаций делается в главе «Обсуждение результатов», хотя ни результатов, ни их обсуждения не содержит. Возможно, имело смысл сделать эту главу промежуточной между Литературным обзором и обсуждением результатов.

В главах 2.2 - 2.5 автор приводит полученные результаты, связанные с химической трансформацией фломизоиковой кислоты, и обсуждает их.

Базовой реакцией для химической модификации является синтез ряда 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. Используя этот подход, диссертантом были получены неизвестные ранее конъюгаты производных фломизоиковой кислоты с различными гликозидами (D-(+)-ксилоза, L-арабиноза,  $\alpha$ -D-глюкоза, D-галактоза, D-глюкуронолактон), а также 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. Методом  $^1\text{H}$ - ЯМР спектроскопии изучены кинетические характеристики этих комплексов и выявлены центры связывания с ионами цинка.

Исследованию биологической активности синтезированных соединений в диссертационной работе посвящена отдельная глава. Исследованы анальгетическая

активность и цитотоксические свойства фломизоиковой кислоты и ее производных в отношении различных линий опухолевых клеток человека. Для ряда испытанных соединений показана перспективность дальнейших исследований.

Раздел Экспериментальная часть содержит детальное описание экспериментов по синтезу, установлению строения и проверки биологической активности синтезированных соединений, что не оставляет сомнения в достоверности полученных результатов, представленных в предыдущих главах.

Завершают работу Выводы, корректно и полностью отражающие результаты работы, список цитируемой литературы и приложение.

К сожалению, в диссертации встречаются опечатки и неточности. Из замеченных: в Оглавлении п. 2.2. должно быть «синтез», а не «синтеза»; на стр. 19, строка 10 снизу, отсутствует выделяющее тире»; на стр. 36, строка 8 сверху, должно быть «антилейшманиозное»; в строке 13 сверху «равным», а не «равному»; в строке 4 снизу отсутствует глагол.

Стр. 53, 75, 79 «выше приведенные» пишется слитно; на стр. 77 в строке 10 сверху пропущен предлог «для». на стр. 95, строка 4 снизу, цезий оказался двухвалентным; на стр. 96 5-диазопентан, 1,6-дiazогексан, 1,10-дiazодекан, 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этан и 1,2-бис(2-азидоэтокси)этан должны быть в родительном падеже. Строка 10 снизу: нужно писать «раствора перхлората».

На стр. 93, строка 4 снизу, соединение 408 ошибочно названо 410.

В литературных ссылках 3, 18, 34, 61, 89, 91, 95, 104, 137, 146, 152, 156, 157, 162, 181 несоответствие аббревиатур названий журналов издательскому стандарту Iso4. Из приведённой аббревиатуры названия журнала в ссылке 227 нельзя понять, это Polym. Chem или Pol J Chem.

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, завершенной 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.

С.н.с. лаборатории молекулярных биотехнологий  
Новосибирского института цитологии  
и генетики СО РАН  
к.х.н.  
26 февраля 2020 г.

Н.М.Слынько

Подпись к.х.н. Н.М.Слынько заверяю,  
Директор Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
"Федеральный исследовательский центр  
институт цитологии и генетики СО РАН"  
Член-корр. РАН, д.б.н.



А.В.Кочетов