

**"УТВЕРЖДАЮ"**

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки

Новосибирский институт органической

химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения

Российской академии наук

д.ф.м.н., профессор

Е.Г. Багрянская



11 декабря 2019 г.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук по диссертации Брусенцевой О.И.  
Диссертация "Модификация структуры фурановых лабданоидов посредством реакций,  
катализируемых соединениями меди" выполнена в лаборатории медицинской химии  
НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Брусенцева Ольга Игоревна работала в  
ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в  
лаборатории медицинской химии в должности инженера и младшего научного  
сотрудника. В период 2014-2018 г. проходила обучение в аспирантуре НИОХ СО РАН.

Тема диссертационной работы Брусенцевой О.И. утверждена 25 ноября 2014 г. на  
заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 14).

В 2012 г. Брусенцева О.И. окончила государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Новосибирский национальный  
исследовательский государственный университет» по специальности "Химия".

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2018 г. в ФГБУН  
Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Шульц Эльвира  
Эдуардовна, зав. лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Диссертационная работа Брусенцевой О.И. посвящена разработке методов получения  
новых моно- или диалкинилзамещенных производных 15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-  
триена по положениям С-7, С-16 и карбоксильной функции, изучению катализируемой  
солями меди(I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинилзамещенных  
фуранолабданоидов к азидам моносахаридов и диазидам, синтезу и характеристике N-

гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов фуранолабданоидов и соединений макроциклической структуры с встроенным фурановым циклом.

Разработаны методики получения 16-[(пропаргилокси)метил]-, 7- и 18-(пропаргилокси)-8(9),13,14-лабдатриенов из фуранолабданоида фломизоиквой кислоты. Реакцией Cu(I)-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения лабданоидных алкинов к азидам сахаров ( $\alpha$ -D-глюкозы, D-галактозы, D-ксилозы, L-арабинозы, глюкуроновой кислоты) синтезирована библиотека N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов лабданоидов.

Последовательной функционализацией фломизоиквой кислоты **2** по карбоксильной группе и фурановому циклу, включающей стереоселективное глюкуронилирование, формилирование, восстановительное аминирование и CuAAC реакцию полученного терпеноидного алкина с 1-дезоксид-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-азидо- $\alpha$ -D-глюкопиранураноном разработана схема синтеза лабданоидного диглюкуронида с общим выходом 7% в расчете на исходную фломизоиковую кислоту. Показано, что формилирование продукта реакции фломизоиквой кислоты с метил-1-дезоксид-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-бром- $\alpha$ -D-глюкопиранураноном протекает селективно по положению C-16 фуранолабданоида.

С использованием реакций формилирования и восстановительного аминирования метилового эфира фломизоиквой кислоты последовательно по положениям C-16 и C-15 предложен способ получения метил 15,16-бис-N-(пропаргиламинометил)]-15,16-эпоксилабдатриеноата. Взаимодействие 15,16-бис[N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(пропаргиламинометил)]-15,16-эпоксилабдатриеноата с диазидами в условиях медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения синтезированы бис-триазолилсодержащие макрогетероциклические соединения. Показано, что состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде. Для некоторых макроциклических соединений выявлена способность связывания с ионами цинка (II).

Практическая значимость работы состоит в разработке методик синтеза функционализированных производных 15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триена: метил 16-пропаргилоксиметил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноата, метил 16-пропаргиламинометил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноата, 7(*R*)-пропаргилокси-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноата, 18-припаргилокси- или 18-*O*- $\beta$ -D-(глюкуронопиранозид)-6'-*O*-метилового эфира 15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триена – удобных синтонов и реагентов для возможного масштабирования. Широкое варьирование субстратов и реагентов привело к созданию ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности. Изучение цитотоксичности в



отношении ряда раковых клеточных линий (исследования проводились на кафедре фундаментальной медицины медицинского факультета НГУ под руководством д.м.н., проф., член. корр. РАН А.Г. Покровского) позволило выявить соединения макроциклической структуры, перспективные для дальнейшего изучения в качестве противоопухолевых агентов.

Работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем проведения исследований, квалифицированным применением необходимых физико-химических методов анализа синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Диссертационная работа соответствует специальности «органическая химия» (02.00.03).

Результаты работы рекомендуется использовать в научных исследованиях Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте органической химии им Н.Д. Зелинского РАН, Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КИЦ РАН (г. Казань), Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского (г. Иркутск), Институте химии Уфимского ИЦ РАН (г. Уфа), Институте нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), Институте химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск), Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь), Институте химии Коми ИЦ УрО РАН (г. Сыктывкар).

**1. Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:**

1. Кременко (Брусенцева) О.И., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXXVI. Синтез гликоконъюгатов фуранолабданоидов с 1,2,3-триазольным линкером // *Журнал органической химии*. – 2017. – Т. 53. – Вып. 1. – С. 42-52.
2. Brusentzeva O.I., Kharitonov Y.V., Fadeev D.S., Shults E.E. Synthesis and spectroscopic studies of furan-bridged polyazamacrocycles through 15,16-bis((prop-2-ynylamino)methyl)labdatriene transformations // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. DOI: 10.1007/s10847-019-00965-z.

**2. Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:**

3. Kremenko (Брусенцева) O.I., Kharitonov Y.V., Shults E.E. Synthesis of Glycosyl Triazole Derivatives of Diterpenoid Phlomisic Acid // Book of Abstr. of the Siberian Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry", Sheregesh, Russia. 2015, P. 57.

4. Shults E.E., Timoshenko M.A., Kremenko (Брусенцева) O.I., Kharitonov Y.V. Biologically active heterocyclic compounds on the base of selective chemical transformations of plant diterpenoids // Book of Abstr. of the Fourth Int. Conf. Chemical Investigation and Utilization of Natural Resources-2016, Inst. Chem. and Chem. Technol. Mongolian Acad. Sciences, Ulan-Bator, 2016, P.45.
5. Shults E.E., Kharitonov Y.V., Lipeeva A.V., Patrushev S.S., Kremenko (Brusentzeva) O.I., Romanov I.I., Timoshenko M.A. Biologically active heterocyclic compounds on the base of selective catalytic transformations of plant diterpenoids, sesquiterpene lactones and coumarins. Тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием “Современные проблемы органической химии”, Новосибирск, Россия, 2017, С. 52.
6. Кременко (Брусенцева) О.И., Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц. Синтез макрогетероциклического соединения на основе фломизоиковой кислоты // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием “Современные проблемы органической химии”, Новосибирск, Россия, 2017, С. 89.
7. Брусенцева О.И., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э. Синтез макрогетероциклических соединений, содержащих фрагменты 1,2,3-триазола и фломизоиковой кислоты // Сборник тезисов Молодёжной научн. школы-конф. "Актуальные проблемы органической химии", Шереметьево, Россия, 2018. – С. 109.
8. Brusentzeva O.I., Kharitonov Y.V., Shults E.E. Synthesis and spectroscopic studies of chiral bis-triazolyl macrocycles with a furan bridge possessing structural fragments of natural diterpenoids // Book of Abstracts the Fifth International Scientific Conference Advances in synthesis and complexing, Moscow, RUDN, 2019. - Vol.1. - P. 109.
9. Брусенцева О.И., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э. Синтез полиазамакроциклических соединений на основе фломизоиковой кислоты. Тезисы докладов XI Всероссийской научной конференции “Химия и технология растительных веществ”. Сыктывкар, Россия, 2019, С. 55.

В работах 1-3, 7-9 вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации, является основным. В работах 4, 5 соискатель осуществил синтез производных фломизоиковой кислоты.

Во время выполнения работы Брусенцева О.И. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. Брусенцева О.И. являлась исполнителем грантов РФФИ и РНФ. В период обучения в аспирантуре НИОХ СО РАН Брусенцева О.И. занималась учебно-методической и педагогической работой, проводила практические занятия по курсу



“органическая химия” у студентов 2-ого курса ФЕН НГУ, была руководителем курсовой работы студента ФЕН НГУ. Она активно участвовала в Молодёжных конкурсах НИОХ СО РАН и конференциях молодых ученых.

Диссертация "Модификация структуры фурановых лабданоидов посредством реакций, катализируемых соединениями меди" Брусенцевой О.И. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 40 чел, в том числе 21 кандидатов наук и 9 докторов наук. Результаты голосования: "за" – 40 чел., "против" – нет чел., "воздержалось" – нет чел., протокол № от 11.12.2019 года.

Председатель семинара,  
зав. отделом медицинской химии  
НИОХ СО РАН,  
д.х.н., профессор,  
член-корр. РАН

Салахутдинов Н.Ф.

Секретарь семинара,  
к.х.н., н.с.  
11.12.2019 г.

Волкова А.Н.