

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Харитонов Юрия Викторовича «Полифункциональные соединения на основе лабдановых и пимарановых дитерпеноидов: синтез, свойства, перспективы применения», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Харитонов Ю.В. посвящена дитерпеноидам лабданового и пимаранового ряда – обширной группе соединений, продуцируемых такими объектами окружающей среды, как растения, бактерии, грибы и морские организмы. Интерес к этим соединениям, прежде всего, обусловлен тем, что они проявляют различные виды биологической активности, включая антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные, цитотоксические, противоопухолевые, кардиотонические и другие свойства. Благодаря доступности некоторых лабданоидов (например, (-)- и (+)-склареола, лариксола, (+)-маноола) и трициклических дитерпеноидов (например, абиетиновой, дигидроабиетиновой и левопимаровой кислот) синтетическим путем были получены соединения с высокой биологической активностью, которые было трудно получить из природных источников. Так, (+)-склареол, лариксол и (+)-маноол послужили основой для получения противоопухолевых и противовоспалительных агентов – коронарина А, Е, юннакоронарина, хедихенона, (+)-зерумина В и др. Химической модификацией абиетиновой и дигидроабиетиновой кислот, а также продуктов диенового синтеза левопимаровой кислоты путем введения амидных, кислородсодержащих и гетероциклических заместителей были получены производные, проявляющие более высокий противоязвенный, бактерицидный, противовоспалительный и противовирусный эффект.

Сосна кедровая сибирская *Pinus sibirica* R. Mayr является перспективным источником дитерпенов, давая смоляные кислоты ряда абиетана, лабдана и пимарана. В число основных компонентов живицы растения входят лам-

бертиановая и изопимаровая кислоты. Известные синтетические трансформации ламбертиановой кислоты свидетельствуют о возможности модификации структуры фурановых лабданоидов как с изменениями фуранового цикла, так и с сохранением его структуры. В случае изопимаровой кислоты оказалось, что при более узком доступном диапазоне химических превращений имеет место более существенное влияние структурных изменений на биологическую активность соответствующих производных. В этой связи, развитие работ по исследованию трансформаций ламбертиановой и изопимаровой кислот – доступных продуктов переработки живицы сосны кедровой сибирской *Pinus sibirica* R. Mayr, и получение данных по взаимосвязи между структурой полученных соединений и их биологической активностью представляется актуальным и открывает многообещающие возможности по созданию новых химических веществ с селективным биологическим действием.

В этой связи целью работы Харитонов Ю.В. является разработка селективных методов модификации ламбертиановой и фломизоиковой кислот, их метиловых эфиров, изопимаровой кислоты и ее производных, разработка способов синтеза на их основе ценных синтонов – нитрилов, амидов, пептидов, гетероциклических и гибридных соединений новых типов, в том числе, соединений макроциклической структуры.

Диссертация Харитонов Ю.В. изложена на 356 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц, 111 схем и 25 рисунков. Работа состоит из введения, девяти глав обсуждения результатов и главы, содержащей экспериментальную часть, выводов, четырех приложений и списка цитируемой литературы из 305 наименований. Материалы диссертации изложены в 22 статьях, включая один обзор (все публикации в журналах из перечня ВАК), четырех патентах, а также тезисах 26 докладов, сделанных на конференциях разного уровня.

При оформлении диссертации автор отошел от традиционной структуры диссертации, включающей введение, литературный обзор, обсуждение, экспериментальную часть, выводы и список литературы. В диссертации отсут-

ствуется обзор литературы. Вместо него в каждую главу обсуждения результатов включена информация, необходимая для понимания проблемы.

Во **введении** автором обосновывается актуальность работы и формулируется цель исследования. В **первой главе** Харитоновым Ю.В. описываются ключевые объекты исследования (ламбертиановая, фломизоиковая и изопимаровая кислоты), излагаются литературные данные об их реакционной способности и известных трансформациях и формулируется семь основных задач, которые решаются в ходе работы. Во **второй главе** обсуждаются эксперименты по выделению ламбертиановой и изопимаровой кислот, а также получению метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты из живицы *Pinus sibirica* R. Mayr. В **третьей главе** описан синтез амидов ламбертиановой и фломизоиковой кислот. **Четвертая глава** посвящена превращениям пимаранов и лабданоидов по терпеновому остову. Указанные превращения включают трансформации метилдигидроизопимарата и его производных под действием 3-хлорнадбензойной кислоты, *трет*-бутилгидропероксида в присутствии пентахлорида молибдена, диоксида селена, хлорхромата пиридиния, синтез 7-кетопроизводных фуранолабданоидов, получение оксимов фломизоиковой кислоты и ее эфира с превращением последних в производные октагидро-1H-бензоазепина с помощью перегруппировки Бекмана. В **пятой главе** рассматриваются пути функционализации ламбертиановой кислоты по фурановому циклу с целью получения на их основе соединений с выраженной фармакологической активностью. Ключевыми субстратами для реакций, описанных в этой главе, стали метил 16-формилламбертианаты. Путем трансформации указанных метил ламбертианатов по формильной группе в азот- и кислородсодержащие соединения автором была получена серия 16-карбоксамидометилзамещенных 15,16-эпоксилабдатриенов, азалактон метил 16-формилламбертианата и его производные, а также серия гетероциклических производных фуранолабданоидов. **Шестая глава** диссертации посвящена синтезу 1,2,3-триазолосодержащих хиральных макроциклических фуранолабданоидов. Данная часть включает синтез диалкиниллабданоидов, их

взаимодействие с диазидами в условиях катализа соединениями меди, приводящее к макроциклическим соединениям – потенциальным комплексообразователям. Завершает данную главу раздел, в котором изучены процессы комплексообразования полученных макроциклических соединений с ионами двухвалентной ртути. В следующей главе (**седьмая глава**) автор переходит к изучению реакций ламбертиановой кислоты, протекающих со структурными изменениями фуранового цикла. Здесь автором описано получение серии трициклических продуктов путем внутримолекулярной циклизации фурфуриламидов, синтез изоиндолинов дитерпенового типа, а также получение дигидроизоиндолов и дигидроизобензофуранов дитерпенового типа. В **восьмой главе** представлены результаты исследований, направленных на разработку методов функционализации лабдатриенов по фурановому циклу, протекающих в присутствии соединений цинка, золота и палладия. Так, в этой главе автором описано получение гомологов кислот лабданового типа – удобных предшественников в синтезе ряда гетероциклических соединений или пептидомиметиков дитерпенового типа путем функционализации метилового эфира ламбертиановой кислоты с использованием реакции Реформатского с метил 16-формилламбертианатом и реакции Блэза с метил 16-цианоламбертианатом. Изучена реакция метилламбертианата с активированными алкенами, протекающая в присутствии солей золота, с целью разработки метода синтеза соответствующих алкилзамещенных производных по фурановому циклу, а также проведено исследование реакции окислительного сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с алкенами для получения алкенилзамещенных по фурановому циклу лабдатриенов. **Девятая глава** диссертации посвящена изучению биологической активности полученных в работе соединений, в результате чего были выявлены вещества, обладающие выраженным анальгетическим, нейротропным, антиоксидантным, гепатопротекторным, гемостимулирующим, цитотоксическим и противоопухолевым действиями. Было установлено, что некоторые из изученных веществ представляют интерес в качестве соединений-лидеров для разработки новых ле-

карственных средств. В экспериментальной части (**десятая глава**) автором подробно описаны экспериментальные процедуры, призванные подтвердить данные, представленные в 2 – 9 главах диссертации, даны исчерпывающие характеристики всех полученных соединений.

Завершают диссертационную работу выводы, четыре приложения и список цитированной литературы. Выводы полностью отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения.

Харитоновым Ю.В. был получен целый ряд новых и принципиально важных результатов, к которым, прежде всего, следует отнести разработку эффективного метода получения метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты и способа выделения изопимаровой кислоты из живицы *Pinus sibirica* R. Maug, а также исследование окислительных превращений метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты и ее производных и получение ряда новых эпокси-, гидроксид- и оксотрициклических дитерпеноидов. Автором было показано, что на основе окислительных превращений ламбертиановой и фломизоиковой кислот и их производных можно получить аналоги природных 7 α -гидроксид- и 7-оксолабдатриенов и что перегруппировка Бекмана 7-кетоксимов фуранолабданоидов протекает с образованием соответствующих октагидро-1*H*-бензо[*d*]азепинов и октагидро-1*H*-бензо[*c*]азепинов. Харитоновым Ю.В. получены производные 15,16-эпоксилабдатриенов с нитрильным, аминотетильным, оксимным, амидными и алкинильными заместителями и предложены эффективные подходы к синтезу азотсодержащих фуранолабданоидов с фрагментами карбамоилвинилбензамида, эфира 2-бензоиламиноакрилоиламиноокислот, гидразида α,β -ненасыщенной акриловой кислоты, 1,2,4-триазин-6-она и 2-фенил-4,5-дигидроимидазол-5-она на основе (*Z*)-5-оксо-2-фенил-оксазол-4-илиденметил-15,16-эпоксилабдатриена.

Особый интерес представляют изученные автором реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диацетиленов лабданового ряда с диазидами, позволившие синтезировать ранее неизвестные хиральные 1,2,3-триазолсодержащие макроциклические соединения, различающиеся разме-

ром полости, количеством атомов кислорода и степенью интегрирования в дитерпеновый остов. Соискателем проведено систематическое исследование внутримолекулярной циклизации N-алкенилфурфуриламидов, полученных ацилированием N-замещенных аминометил-15,16-эпоксид-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдатриенов, предложен путь получения производных изоиндолин-3-онов и 7,9a-эпоксид-гексагидротиазоло[2,3-a]изоиндол-5-онов с терпеновым заместителем, основанный на внутримолекулярной циклизации лабданных N-алкенилфурфуриламидов и метил-16-тиазолидинилламбертианата соответственно, изучена катализируемая соединениями трехвалентного золота циклоизомеризация 16-алкинил- и 15,16-диалкинил-ламбертианатов. Впервые автором осуществлены реакции по фурановому циклу лабданоидов, катализируемые соединениями золота и палладия.

Практическая ценность диссертационной работы Харитоновой Ю.В. состоит в том, что автором были разработаны эффективные способы синтеза широкого круга оптически активных гетероциклических соединений различных типов, представляющих интерес в качестве удобных синтонов для получения биологически активных веществ. Найдены новые комплексанты для ионов двухвалентной ртути на основе 1,2,3-триазолсодержащих макроциклических фуранолабданоидов. В результате исследования биологической активности полученных автором соединений было установлено, что амид ламбертиановой кислоты оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему и обладает нейропротекторными свойствами. Среди полученных автором лабдатриенов с (Z)-5-оксо-2-фенил-оксазол-4-илиденметильным или карбамоилвинилбензамидным заместителями в положении C-16 выявлены вещества с антиоксидантной, гепатопротекторной и гемостимулирующей активностями, в ряду терпеноидных 10-окса-3-азатрицикло-[5.2.1.0^{1,5}]-6-карбоксихецепонов найдены высокоэффективные гепатопротекторы. В ряду 16-замещенных эпоксилабдатриенов, оптически активных декалинов с 7-гидроксиизоиндолиновым или 7-гидроксидигидроизобензофурановым заместителем, C-17,18-макрогетероциклических соединений и

лабдановых 1,3,4-оксадиазолов была выявлена взаимосвязь между строением и цитотоксической активностью синтезированных веществ и определены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека. Для N,N'-(гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамид) установлена цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток *in vitro* и противоопухолевая активность *in vivo*, выражающаяся в задержке роста перевиваемой животным злокачественной опухоли.

При ознакомлении с диссертационной работой Харитонов Ю.В у оппонента возник ряд замечаний:

1. В качестве замечания хотелось бы отметить компоновку диссертации при которой четыре приложения оказались перед списком цитированной литературы, что не согласуется ГОСТ Р 7.01.11–2011 – Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления.

2. Обычно для соединений, упоминающихся в тексте более одного раза, используется обозначение арабскими цифрами (жирным шрифтом). При первом упоминании приводится полное название соединения и его цифровое обозначение дается в скобках. Далее используется краткое название соединения с цифровым обозначением без скобок. К сожалению, в диссертации все цифровые обозначения химических соединений приведены в скобках. В нескольких местах нарушен порядок появления цифровых обозначений. Так, цифровое обозначение **44** появляется раньше цифрового обозначения **43**, обозначение **48** – раньше цифровых обозначений **46** и **47**.

3. В ряде случаев автор дает слишком перегруженные схемы. Представлялось бы целесообразным разбить каждую из них на две или три схемы (например, схема 22 (стр. 34), схема 23 (стр. 35), схема 42 (стр. 56), схема 43 (стр. 57), схема 46 (стр. 59), схема 78 (стр. 80)). На схеме 43 автору стоило прямо указать «путь 1» и «путь 2», а не ограничиваться только цифрами «1» и «2».

4. В тексте диссертации встречаются неудачные выражения: «реакции производных ламбертиановой кислоты со структурными изменениями фура-

нового цикла» (стр. 52), «относительно заместителей в фурановом цикле, то из приведенных в работе [106] можно заключить...» (стр. 54), «внутримолекулярная циклизация непредельных амидов (233) и (234) протекала при кипячении в бензоле и толуоле» (стр. 61), «обращает внимание стереохимический результат реакции...» (стр. 65), «с целью расширения синтетического приложения данного превращения, в получение функционализированных...» (стр. 73), «конструирование связи между атомом углерода фуранового цикла и атомом углерода с sp^3 гибридизацией ограничено небольшим числом методов...» (стр. 84).

5. При обсуждении результатов взаимодействия метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированными алкенами в присутствии 1% $AuCl_3$ и 3% $AgOTf$ (стр. 85) автор никак не комментирует очевидный эффект присутствия трифлата серебра, хотя он очень интересен с точки зрения понимания имеющих место превращений.

6. В списке литературы названия некоторых журналов приведены не в соответствии с ГОСТ Р 7.0.12-2011 – Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила. Так, в списке литературы фигурирует «ЖОРх» вместо «журн. орган. химии», «ХГС» – вместо «химия гетероцикл. соединений». Непонятно название журнала, указанное в ссылке 50 (стр. 335). Встречаются дублирующиеся ссылки (6 и 280, 41 и 287, 74 и 77, 109 и 126, 110 и 127, 141 и 177, 285 и 294, 286 и 295, 288 и 296, 289 и 297, 290 и 298, 291 и 299, 292 и 300). В ссылках 199 и 200 по-разному написана фамилия одного и того же автора (стр. 348). В ссылке 214 ошибочно указан год выпуска.

Замечания по работе носят частный характер и не снижают ее ценности и благоприятного впечатления от ознакомления с ней. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследований. В результате проведенных исследований автором всесторонне изучены

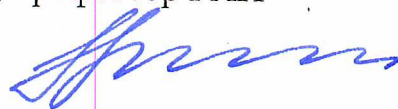
полифункциональные соединения на основе лабдановых и пимарановых ди-терпеноидов.

Автореферат адекватно отражает содержание диссертации, а список опубликованных работ свидетельствует о достаточной полной ее апробации.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», введенного в действие постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, и является научно-квалификационной работой, содержащей совокупность теоретических положений, квалифицируемых как крупное научное достижение в области химии органических соединений. На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации Харитонов Юрий Викторович достоин присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник – заведующий лабораторией каталитических процессов синтеза элементоорганических соединений Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, д.х.н., профессор РАН



Адонин Н.Ю.

«29» января 2018 г.

Подпись Адонина Н.Ю. **удостоверяю:**

Ученый секретарь ИК СО РАН, д.х.н., профессор РАН



Козлов Д.В.

ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ИК СО РАН), пр. академика Лаврентьева 5, Новосибирск, Россия, 630090, тел.: +7(383)330-82-69, факс: +7(383)330-80-56, эл. почта: adonin@catalysis.ru