

Отзыв

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

Продуцируемые растениями и морскими организмами дитерпеноиды лабданового и пимаранового ряда обладают антибактериальными, противовирусными, противоопухолевыми, кардиотоническими и другими полезными свойствами. Практически важным источником абиетана, лабдана, пимарана является сосна кедровая сибирская *Pinus sibirica* R. Mayr., в состав метаболитов которой входят ламбертиановая и изопимаровая кислоты. Высокое содержание в живице растения позволило провести синтетические трансформации и показать перспективность модификации структуры их фуранового цикла. Однако известный круг химических превращений доступных растительных метаболитов недостаточно широк, в связи с чем исследования трансформаций ламбертиановой и изомерной фломизоиковой кислот, изучение взаимосвязи структура – активность являются **актуальными и перспективными** для создания новых агентов с селективным биологическим действием.

Результатами обширного (экспериментальная часть занимает 180 стр. из 356 стр. м.п.т.) исследования автора химии лабдановых и пимарановых дитерпеноидов стали их окислительные превращения по терпеновому остову, приведшие к ряду новых эпокси-, гидрокси- и оксоциклических дитерпеноидов и их азотгетероциклических производных по кольцу В. Синтезированы также азотсодержащие производные ламбертиановой кислоты по фурановому циклу. Исследована внутримолекулярная

циклизация лабдановых фурфуриламинов при взаимодействии с малеиновым ангидридом и термическая циклизация N-ацилированных (хлорангидридами метакриловой и кротоновой кислот) фурфуриламинов, приводящая исключительно к экзо-аддуктам, представляющим собой смесь двух диастереомеров.

Синтезированные терпенил-содержащие эпоксиизоиндолонны были ароматизированы ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, диоксан, кипячение 2 часа) с получением дитерпеновых изоиндолинов. Дитерпеновые дигидроизоиндолы и дигидробензофураны синтезированы Au(III)-катализированной циклоизомеризацией алкинилфуранового фрагмента.

Внутримолекулярной циклизацией амидоксимов по фурановому циклу синтезированы 1,2,4-оксадиазольные производные по 16-положению. Привлекательный путь синтеза триазилилсодержащих макрогетероциклических соединений нового структурного типа с фрагментами лабданового дитерпеноида представляет реакция Cu-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения лабдановых диацетиленов к диазидам (внутримолекулярная «клик-реакция»). Методами ЯМР ^1H и УФ-спектроскопии изучены процессы комплексообразования макроциклических соединений с ионами металлов.

Впервые для лабдатриенов выполнены Au-катализированные превращения по фурановому циклу при взаимодействии с активированными алкенами, предложена новая методология окислительного кросс-сочетания. В результате синтезирован ряд алкил- и алкенилпроизводных ламбертиановой и фломизоиковой кислот.

Важно, что для синтезированных производных лабданоидов были получены сведения о биологической активности, позволившие выявить зависимость между их строением и биологическим действием.

Изложенное позволяет заключить, что рассматриваемая работа является завершенным исследованием, выполненным на высоком научно-методологическом уровне, а совокупность полученных результатов можно квалифицировать как научное достижение в области органической химии,

имеющее важное практическое значение для медицинской химии и разработки новых лекарственных средств.

Диссертация и автореферат аккуратно оформлены, тщательно выверены. В качестве несущественных замечаний можно привести следующие.

1. Алкиловые (метиловые) эфиры карбоновых кислот в диссертации называются по-разному. Например, применительно к метиловому эфиру пимаровой кислоты: метипимарат, метил пимарат или метил-пимарат. Хотя правилами IUPAC допускается любой из этих вариантов, в одной работе (диссертации) более логично было бы пользоваться одним из возможных названий эфира.

2. В диссертации отсутствует литературный обзор как таковой, что обусловлено, по-видимому, наличием опубликованного обзора автора по фуранодитерпеноидам лабданового ряда (ХПС, 2014, №1, с. 5-22) и приведенного обзора литературных данных по реакции Хека и окислительному сочетанию фурана и его производных в подразделах (8.3.1. и 8.3.2.) в разделе 8.3. «Кросс-сочетание метилового эфира фломизоиковой кислоты с алкенами в присутствии окислителей». Почему-то название следующего раздела диссертации 8.4. целиком повторяет название раздела 8.3. Приведенные замечания не умаляют приятного впечатления от качественного оформления работы.

Диссертацию характеризует общий высокий научный уровень. Основные результаты исследования являются **новыми**, ценными для науки. Выявленное стимулирующее центральную нервную систему действие и нейропротекторные свойства амида ламбертиановой кислоты, вкуче с антиоксидантной, гепатопротекторной, цитотоксической *in vitro* и противоопухолевой *in vivo* активностью определяют **перспективу применения в качестве лечебных средств** некоторых из синтезированных соединений.

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнения. Структура и стереохимия полученных соединений надежно доказаны на основании анализа современных спектральных методов.

Выводы, сформулированные в работе, обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. **Автореферат** адекватно передает основное содержание диссертации. По теме диссертации **опубликованы** 22 статьи (включая 1 обзор) в рецензируемых научных журналах, представлены в тезисах 26 докладов на российских и международных конференциях. По материалам диссертации получено 4 патента РФ.

Результаты диссертации представляют несомненный интерес для лабораторий институтов, выполняющих исследования в области органического синтеза, химии природных соединений, медицинской химии.

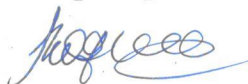
По объему и завершенности выполненной работы, её научному уровню, актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация **Харитонов Юрия Владимировича** является **научно-квалифицированной работой, которую можно квалифицировать как научное достижение**. Не вызывает сомнения, что рассматриваемая диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Доктор химических наук, профессор,

ФГБУН Института нефтехимии и катализа РАН

главный научный сотрудник лаборатории

органического синтеза



Одинокое Виктор Николаевич

450075, Уфа, проспект Октября, 141

тел.: 8 (347) 284-35-21; e-mail: odinokov@anrb.ru

Подпись д.х.н., профессора,

главного научного сотрудника

Одинокова Виктора Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ИНК РАН

к.х.н., с.н.с.

10 января 2018 года



Спивак Анна Юльевна