

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального государственного бюджетного
учреждения науки

Новосибирского института органической химии

им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

д. ф.-м.н.  Багрянская Е.Г.
5 сентября 2017

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по диссертационной работе **Харитонов Юрия Викторовича** на тему **«Полифункциональные соединения на основе лабдановых и пимарановых дитерпеноидов: синтез, свойства, перспективы применения»**, выполненной в Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН. В период подготовки диссертации Харитонов Ю.В. работал в НИОХ СО РАН в должности старшего научного сотрудника.

Выписка из протокола заседания Ученого Совета

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

№ 6 от 05 сентября 2017 года.

Председатель Ученого Совета: д.ф.-м.н. Багрянская Е.Г.

Секретарь Ученого Совета: к.х.н. Бредихин Р.А.

Присутствовали: д.ф.-м.н. Багрянская Е.Г., д.х.н. Бардин В.В., к.х.н. Бредихин Р.А., д.х.н. Волчо К.П., к.х.н. Кирилук И.А., к.х.н. Мажукин Д.Г., к.х.н. Маматюк В.И., д.х.н. Малыхин Е.В., д.х.н. Меженкова Т.В., д.х.н. Салахутдинов Н.Ф., к.х.н. Тормышев В.М., д.б.н. Толстикова Т.Г., д.х.н. Третьяков Е.В., д.х.н. Шульц Э.Э. и научные сотрудники института.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Обсуждение диссертационной работы старшего научного сотрудника Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН к.х.н. **Харитонов Юрия Викторовича** на тему **«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». Научный консультант - заведующая Лабораторией медицинской химии д.х.н., проф. Э.Э. Шульц.

СЛУШАЛИ:

1. Научный доклад Харитонов Ю.В. о выполненной диссертационной работе **«Полифункциональные соединения на основе лабдановых и пимарановых дитерпеноидов: синтез, свойства, перспективы применения».**

После доклада соискателю были заданы следующие вопросы, на которые были даны исчерпывающие ответы:

- 1) В чем заключается химическая новизна Вашей работы?
- 2) Чем обусловлено, что макроциклические соединения испытывали на противоопухолевую активность а не на антибиотическую, которую часто выявляют среди соединений макроциклической структуры?
- 3) Почему для проведения реакции метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированными алкенами в качестве катализатора использовали соединения золота?

2. Отзыв рецензента д.х.н., профессора РАН Адонина Н.Ю. на диссертационную работу положительный.

По диссертационной работе Харитонов Юрия Викторовича на тему **«Полифункциональные соединения на основе лабдановых и пимарановых дитерпеноидов: синтез, свойства, перспективы применения»** Ученый Совет Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН вынес следующее заключение:

1. Актуальность работы.

Дитерпеноиды лабданового и пимаранового ряда продуцируются растениями, бактериями, грибами и морскими организмами. Для соединений указанного строения выявлены антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные, цитотоксические, противоопухолевые, кардиотонические свойства и др. Доступность некоторых лабданоидов [(-)- и (+)-склареола, лариксола, (+)-маноола] и трициклических дитерпеноидов (абиетиновой, дигидроабиетиновой и левопимаровой кислот) позволила получить на их основе труднодоступные природные соединения с высокой биологической активностью, а также новые перспективные агенты. Богатым источником дитерпенов является сосна кедровая сибирская *Pinus sibirica* R. Mayr., продуцирующая смоляные кислоты ряда абиетана, лабдана и пимарана. В число метаболитов данного типа входят ламбертиановая и изопимаровая кислоты, характеризующиеся высоким содержанием в живице растения и ценными биологическими свойствами. Для ламбертиановой кислоты

выявлена антидепрессивная активность с седативным эффектом, антиаллергенные свойства и противоопухолевое действие на клетки линии андроген-зависимого рака простаты LNCaP. Изопимаровая кислота обладает антибактериальными, антимикробными, противовоспалительными, противовирусными и противоопухолевыми свойствами.

Проведённые синтетические трансформации ламбертиановой кислоты (окислительные и фотохимические превращения, реакции [4+2]-циклоприсоединения, аминометилирование) свидетельствуют о перспективности модификации структуры фурановых лабданоидов как с сохранением, так и со структурными изменениями фуранового цикла. Диапазон химических превращений изопимаровой кислоты более узок, при этом показано, что влияние структурных изменений на биологическую активность весьма существенно. В связи с этим, развитие работ по исследованию превращений доступных метаболитов - ламбертиановой и изопимаровой кислот, получение данных по взаимосвязи структура-активность является актуальным и представляет большие перспективы в создании новых агентов с селективным биологическим действием.

2. Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ.

Диссертация Харитонов Ю.В. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИОХ СО РАН, приоритетное направление V-48 "Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний", проекта V.48.1.6 "Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов", при поддержке гранта Президента РФ на поддержку исследований молодых ученых № МК 2180.2005.3 "Азотсодержащие производные дитерпеноидов на основе ламбертиановой кислоты", грантов РФФИ (№ 06-03-32150, 09-03-00183, 11-03-00242, 12-03-00535, 12-03-92200, 15-03-06546), Государственного контракта № 02.445.11.7430, гранта РНФ (№ 14-03-00822) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-4861.2008.3, НШ-7005.2010.3, НШ-3986.2012.3, НШ-2625.2014.3).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 5 от 11 мая 2017 г.).

3. Целью работы 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.

4. Личный вклад соискателя. Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Автор внёс основной вклад в формирование общего направления исследования, в постановку конкретных задач работы, в планирование и проведение химических экспериментов, в описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов.

5. Обоснованность и достоверность результатов исследования. Основные положения диссертационной работы базируются на фундаментальных принципах современной органической химии, широком теоретическом и экспериментальном материале. Достоверность полученных в работе результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывают сомнений, поскольку работа выполнена на высоком научном и экспериментальном уровне с использованием современных методов органической химии и физико-химических методов исследования.

6. Соответствие диссертации формуле специальности. В соответствии с формулой специальности **02.00.03 - Органическая химия** п. 1, 2, 4 и 7, охватывающей проблемы установления структуры и исследования реакционной способности органических соединений, направленного синтеза соединений с новыми структурами, проблемы выделения и очистки новых соединений, развития теории химического строения органических соединений и выявления закономерностей типа «структура - свойство», в диссертационном исследовании Харитонов Ю.В. предложены оригинальные методики выделения ламбертиановой и изопимаровой кислот, а также способа получения 15,16-дигидроизопимаровой кислоты из живицы кедра сибирского *Pinus sibirica* R. Mayr., расширены перспективные направления модификации изопимаровой кислоты, разработаны селективные методы модификации ламбертиановой и фломизоиковой кислот и на их основе осуществлен синтез гетероциклических и гибридных соединений новых типов, в том числе, соединений макроциклической структуры.

7. Научная новизна и практическая значимость.

Разработан метод получения метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты и предложен способ выделения изопимаровой кислоты из живицы *Pinus sibirica* R. Mayr.

Исследованы окислительные превращения метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты и ее производных по циклу В, получен ряд новых эпокси-, гидрокси- и оксопроизводных трициклических дитерпеноидов.

На основе окислительных превращений ламбертиановой и фломизоиковой кислот и их производных предложены схемы получения аналогов природных 7 α -гидрокси- и 7-оксилабдатриенов. Показано, что перегруппировка Бекмана 7-кетоксимумов

фуранолабданоидов протекает с образованием соответствующих октагидро-1*H*-бензо[*d*]азепинов и октагидро-1*H*-бензо[*c*]азепинов.

Расширен синтетический потенциал 15,16-эпоксилабдатриенов - получены их производных с нитрильным, аминотетильным, оксимным, амидными и алкинильными заместителями; на их основе предложены способы получения 16-ацетиламинотетил-, 16-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-, 16-(1-*R*-1,2,3-триазол-4-илэтил)-, 16-(1-*R*-1,2,3-триазол-4-илметоксиметил)лабдатриенов.

Предложены эффективные методики синтеза азотсодержащих фуранолабданоидов с фрагментами карбамоилвинилбензамида, эфира 2-бензоиламиноакрилоиламинокислот, гидразида α,β -ненасыщенной акриловой кислоты, 1,2,4-триазин-6-она и 2-фенил-4,5-дигидро-имидазол-5-она на основе (*Z*)-5-оксо-2-фенил-4-оксазолилиденметил-15,16-эпоксилабдатриена - продукта реакции Эрленмейера метил 16-формилламбертианата.

Cu-Катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения диацетиленов лабданового ряда с диазидами синтезированы ранее неизвестные хиральные 1,2,3-триазолсодержащие макроциклические соединения, различающиеся размером полости, количеством атомов кислорода и степенью интегрирования в дитерпеновый остов. Показано, что состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде и диацетиле.

Проведено систематическое исследование внутримолекулярной циклизации фурфуриламидов, полученных ацилированием *N*-замещенных аминотетил-15,16-эпокси-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдатриенов. Показано, что выход и состав продуктов реакции существенно зависят от природы и пространственного расположения заместителей в диеновой и диенофильной части молекулы. Так, циклизация фурфуриламидов с электроноакцепторным заместителем (CO₂H) в алкинильном фрагменте протекает самопроизвольно при комнатной температуре, а с метильной группой, в основном, при нагревании. При этом α -метилзамещенные аллиламиды более активны чем β -метилзамещенные. Увеличение объема заместителя при атоме азота и введение метильной группы в линкер, соединяющий диенофильный и диеновый фрагменты облегчает протекание внутримолекулярной циклизации.

Предложен путь синтеза производных изоиндолин-1-онов и 7,9а-эпокси-гексагидротиазоло[2,3-*a*]изоиндол-5-онов с терпеновым заместителем, основанный на внутримолекулярной циклизации лабдановых *N*-алкинилфурфуриламидов и метил-16-тиазолидинилламбертианата соответственно.

Изучена Au(III)-катализируемая циклоизомеризация 16-алкинил- и 15,16-диалкинил-ламбертианатов. Установлено, что 16-пропаргиламинотетилзамещенные и 16-пропаргиллоксиметилзамещенные фуранолабданоиды региоселективно превращаются в

соответствующие 4-замещенные 7-гидроксиизоиндолины или 7-гидроксидигидроизобензофураны. Показано, что циклоизомеризация 15,16-диалкинил-15,16-эпокси-8(17),13,14-лабдатриенов протекает хемоселективно с участием пропаргиламинометильного или пропаргилоксиметильного заместителя при атоме углерода C-16. В реакции метил 16-[N-(проп-2-ин-1-ил)-(пара-толилсульфамидо)метил]-15-(проп-2-ин-1-илоксиметил)ламбертианата помимо продукта циклоизомеризации по пропаргиламинометильному заместителю получен O-(N-тозил-пропаргиламинометил)замещенный 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран.

Показано, что при взаимодействии метил 16-циано- или 16-формиллабдатриенов с цинкорганическими соединениями образуются фуранолабданоиды с енаминоэфирным, β -кетоефирным и β -гидроксиэфирным заместителями в фурановом цикле.

Впервые осуществлены Au- и Pd-катализируемые реакции по фурановому циклу лабданоидов. Показано, что реакции метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированным алкенами в присутствии солей золота протекают с образованием 16-алкил- или 15,16-диалкинилзамещенных производных метилламбертианата, соотношение которых значительно зависит от природы алкена. Найдены условия регио- и стереоселективного проведения Pd-катализируемого окислительного кросс-сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с метилакрилатом, фенилакрилатом, метилвинилкетонем, фенилвинилкетонем и N-замещенными амидами акриловой кислоты, приводящие к образованию (E)-16-виниллабдатриеноатов.

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных способов синтеза широкого круга оптически активных гетероциклических соединений различных типов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ или удобных синтонов. В ряду полученных синтезированных соединений выявлены вещества обладающие стимулирующим действием на центральную нервную систему и нейропротекторными свойствами, соединения с антиоксидантной, гепатопротекторной и гемостимулирующей активностями и несколько групп цитотоксических агентов, перспективных для изучения противоопухолевых свойств. Для 1,2,3-триазолсодержащих макроциклических фуранолабданоидов показаны свойство комплексанта Hg^{2+} .

8. Публикации, отражающие основное содержание, результаты и выводы работы. Основные положения диссертации опубликованы в 22 статьях в рецензируемых научных журналах (включая 1 обзор), в тезисах 26 докладов на российских и международных конференциях, а также в 4 патентах РФ.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Диссертационная работа Харитонов Юрия Викторовича на тему **«Полифункциональные соединения на основе лабданных и пимарановых дитерпеноидов: синтез, свойства, перспективы применения»** обладает научной новизной, выводы обоснованы и имеют теоретическое и практическое значение. В результате проведенной соискателем работы проведено систематическое исследование возможностей химической модификации ламбертиановой и фломизоиковой кислот, их метиловых эфиров, изопимаровой кислоты и ее производных, приводящие к широкому спектру биологически активных соединений разнообразных структурных типов, что является значительным научным достижением. По новизне и актуальности полученных результатов, научно-методическому уровню и практической значимости диссертация Харитонов Ю.В. отвечает всем требованиям ВАК (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

2. Учитывая научный уровень Харитонов Ю.В., способность самостоятельно решать сложные научные проблемы, ставить сотрудникам научные задачи, Ученый Совет Учреждения Российской академии наук Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН рекомендует диссертацию Харитонов Юрия Викторовича на тему **«Полифункциональные соединения на основе лабданных и пимарановых дитерпеноидов: синтез, свойства, перспективы применения»** к защите по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

3. Результаты работы Харитонов Ю.В. рекомендуется использовать в научных исследованиях лабораторий, занимающихся изучением химии природных соединений, а также синтезом физиологически активных веществ НИОХ СО РАН и других институтов (ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, МГУ им. М.В. Ломоносова, ИОФХ КНЦ РАН им. А. Е. Арбузова, ИРИХ СО РАН им. А.Е. Фаворского, Уфимском институте органической химии РАН, Институте катализа и нефтехимии РАН, Институте катализа СО РАН, ИФАВ РАН, ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, ТИБОХ ДВО РАН им. Г. Б. Елякова).

Присутствовало на заседании: 14 членов Ученого Совета.

Результаты голосования: «за» - 14 «против» - 0, «воздержалось» - 0.

Директор НИОХ СО РАН

Председатель Ученого совета д.ф.-м.н.

Ученый секретарь НИОХ СО РАН к.х.н.




Е.Г. Багрянская

Р.А. Бредихин