

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Юрия Викторовича Харитонова «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

Диссертационная работа представляет собой широкомасштабное исследование, посвященное разработке эффективных методов химической модификации ламбертиановой и фломизоиковой кислот с целью получения их неизвестных ранее разнообразнейших производных. В огромном объеме синтетического материала я особо выделяю блок, посвященный синтезу макроциклических фуранолабданоидов. Причина следующая. Среди выделенных к настоящему времени из природных источников порядка 3000 макроциклических соединений (макролактамы, макролиды, циклические пептиды, циклические олигосахариды и др.) около 100 соединений являются макроциклическими дитерпеноидами. Наиболее известные из них – цембраны, ятрофаны и латираны – представляет собой 14-, 12- или 11-членный углеводородный цикл, к которому аннелировано циклопропановое, циклопентановое или оксирановое кольцо. Практически все они являются сильными цитостатиками, но содержатся в трудно доступных мягких кораллах, из которых извлекаются в ничтожных количествах. Поэтому синтез макроциклических терпеноидов с целью поиска новых терапевтических агентов является перспективной задачей медицинской химии и химии природных соединений. Диссертант синтезировал большую серию триазолилсодержащих макрогетероциклических фуранолабданоидов, которые подразделяются на три структурные группы. В первой группе 15-членный триазолсодержащий макроцикл присоединен к фурановому кольцу эфира ламбертиановой кислоты. Во второй группе фурановое кольцо включено в 20- или 25-членный триазолсодержащий макроцикл. К этой же группе принадлежат 40-членные макроциклы, образованные двумя молекулами эфира ламбертиановой кислоты, чьи фурановые кольца входят в состав азагетероциклической системы, содержащей 4 триазольных кольца. В третью группу входят 24-29-членные макроциклы, в образовании которых участвует как фурановое кольцо, так и пергидронафталиновый фрагмент эфира ламбертиановой кислоты. К этой же группе соединений относятся 25- и 27-членные макроциклы, в образовании которых участвует только пергидронафталиновый фрагмент эфира ламбертиановой кислоты. Самое поразительное в этой истории то, что большинство из перечисленных 15-40-членных макроциклов получены с выходами 40-68% (например, макроциклы **136** – выход 57%, макроцикл **138** – выход 68%, макроцикл **139** – выход 42%). Это фантастические цифры для химии макроциклических соединений! Ну, и кроме того, макроциклы **164** и **165** из третьей группы проявили цитотоксическую активность в отношении одной из тест-культур. Это был,

как я понимаю, выборочный скрининг. Нет сомнений, что тщательное исследование синтезированных макроциклических фуранолабданоидов выявило бы другие соединения с этой же или, вполне вероятно, с другой фармакологически значимой активностью.

В этом кратком отзыве я не комментирую другие разделы диссертационной работы, которая на самом деле блещит многими гранями. Однако среди прочих значимых результатов я выделяю в первую очередь разработанный диссертантом удобный комплексный метод получения ламбертиановой кислоты и метиловых эфиров абиетиновой и дигидроизопимаровой кислот из живицы сосны кедровой сибирской *Pinus sibirica*. Потому, что если нет лабораторного (а еще лучше технологического) регламента получения стартового природного метаболита, то все его модификации с целью получения высокоэффективных терапевтических агентов проводятся в миллимольном масштабе, а такие способы весьма далеки от признания их инновационно значимыми.

Название автореферата содержит некую интригу. Оно (название) обещает раскрыть перспективы применения полифункциональных соединений на основе лабданных и пимарановых дитерпеноидов. К сожалению, обещанного раскрытия в автореферате нет.

Вне всякого сомнения, диссертационная работа Юрия Викторовича Харитонов по своей актуальности, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям ВАК, а он сам является химиком-органиком высокой квалификации и заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03- Органическая химия.

Главный научный сотрудник лаборатории
фосфорсодержащих аналогов природных соединений
Института органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова - обособленного подразделения
ФИЦ КазНЦ РАН
(420088, Казань, ул. Арбузова, 8),

д.х.н., профессор

Катаев Владимир Евгеньевич
тел. (843) 273-93-65
e-mail: kataev@iopc.ru



Подпись Катаев В.Е.
Заверяю Смирнова Е.В.
"9" января 2018 г.