

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Иркутский
Институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН
д.х.н.
А.В. Иванов



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **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

В ряду природных веществ растительного происхождения, являющихся богатейшим источником лекарств, видное место занимают растительные дитерпеноиды. К источникам этих соединений относятся древесные (различные виды *Pinus* sp., растения рода *Biota orientalis*), кустарниковые (*Phlomis* sp., *Reineckia* sp. и *Eremostachys* sp.) и травянистые растения (имбирь, шандра, куркума, золотарник, альпиния и гедихиум). В последние десятилетия в ряду метаболитов этого типа найдены селективные ингибиторы продуцирования окиси азота (ингибируют индукцию iNOS в макрофагах, активированных липополисахаридом), антагонисты фактора агрегации тромбоцитов, ингибиторы α -глюкозидазы, а также цитотоксические агенты.

Ценные фармакологические свойства указанных дитерпеновых метаболитов вызвали значительный интерес к разработке способов их полного синтеза, а также получения модифицированных производных.

Актуальность исследования. Исследования, проводимые в области химии природных соединений, в частности превращений индивидуальных растительных веществ, в настоящее время представляют особый интерес, поскольку позволяют решать проблему получения лекарственных агентов нового поколения на основе природных биологически активных соединений. Действительно, более половины современных лекарственных препаратов создано на основе вторичных метаболитов, извлекаемых из высших растений, почвенных микроорганизмов или морских организмов [Newman D.J., Cragg G.M. *J. Nat. Prod.*, 2016, 79, 629]. В этой связи

диссертационная работа Ю.В. Харитонов, посвященная изучению направленных синтетических трансформаций доступных из сосны сибирский *Pinus sibirica* R. Mayr. фуранолабданоида ламбертиановой кислоты и трициклического дитерпеноида изопимаровой кислоты и выявлению биологической активности и токсичности некоторых синтезированных производных, представляется актуальной и составляет хорошую основу для разработки новых лекарственных агентов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа Ю.В. Харитонов изложена на 356 страницах печатного текста и включает введение, обоснование выбора объектов исследования, 7 глав обсуждения полученных результатов, данных биологических испытаний производных ламбертиановой кислоты, экспериментальной части, выводов, приложения и списка цитированной литературы, включающего 305 наименований. Она написана четким и ясным научным языком, удачно структурирована и содержит все необходимые для понимания материала схемы, таблицы и рисунки.

Научная новизна и практическая ценность работы

Основное содержание диссертации Харитонов Ю.В. изложено в главах 2-8 и включает два органично взаимосвязанных раздела. Первый раздел посвящен разработке способов выделения ламбертиановой и изопимаровой кислот из растительного сырья и способа получения метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты непосредственно из живицы сибирской сосны. При этом показано, что хвоя *Pinus sibirica* является надежным источником ламбертиановой кислоты, получены данные по сезонной динамике суммарного содержания смоляных кислот, а также ламбертиановой и изопимаровой кислот в хвое. Диссертантом предложен заслуживающий внимания способ получения метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты путем метилирования суммы изопимаровой и абиединовой кислот (после выделения ламбертиановой кислоты путем солеобразования), их последующего гидрирования и разделения кристаллизацией. Выход ламбертиановой кислоты, метиловых эфиров 15,16-дигидроизопимаровой и абиединовой кислот составил 3,0, 4,3 и 3,3% соответственно. В главе 3 описаны стандартные превращения ламбертиановой кислоты и ее изомера фломизоиновой кислоты по кислотной функции. При этом получены амиды, которые оказались весьма ценными соединениями с точки зрения их биологической активности.

В главе 4 рассмотрены превращения метил-дигидроизопимарата и фуранолабданоидов по циклу В, направленные на получение гетероциклических производных с помощью перегруппировки Бекмана соответствующих кетопроизводных. Получены новые типы производных пимаранов и лабданоидов.

Главы 5 и 6 диссертации включают материал по превращениям фуранолабданоидов с сохранением в структуре фуранового цикла, то есть, модификации с сохранением целостности структуры фуранолабданоида. Глава 5 содержит данные по синтезу азотсодержащих производных лабданоидов по фурановому циклу. При этом рассмотрены классические варианты превращения 15-формилпроизводного ламбертиановой кислоты, предложены способы получения нитрилов ламбертиановой и фломизоиковой кислот и на их основе синтезированы ценные гетероциклические производные. Весьма ценный способ модификации метилламбертианата основан на превращении его азлактона, синтезированного по реакции Эрленмейера 16-формилпроизводного и его превращения. Таким образом, с использованием классических превращений фурановых лабданоидов синтезировано около сотни новых соединений, некоторые из которых обладали высокой и ценной биологической активностью.

Очень интересна по замыслу глава 6 диссертации. Здесь описаны оригинальные, в некоторых случаях легко масштабируемые, схемы синтеза диалкиниллабданоидов. Получены производные фуранолабданоидов с терминальными ацетиленовыми заместителями в положениях C-15, C-16, C-8 и кислотной функции 15,16-эпоксифуранолабданоидов. При выполнении этой работы диссертант, безусловно, проявил высокое мастерство химика-синтетика. Далее последовало изучение катализируемой соединениями меди реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Это позволило получить и охарактеризовать целый ряд макрогетероциклических производных фуранолабданоидов.

Большая по объему выполненной работы глава 7 содержит результаты по синтезу производных фуранолабданоидов, основанные на структурных изменениях фуранового цикла. Основные синтетические подходы – внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера N-фурфурил-N-алкениламидов лабданового ряда и катализируемые соединениями золота реакции циклоизомеризации лабданоидных алкинов и диалкинов. С использованием большого ряда N-фурфурил-N-алкениламидов лабданоидов автором выявлены важные закономерности образования 10-окса-3-азатрицикло[5,2,1,0^{1,5}]-доценонов и доцен-6-карбоксилатов. В результате выполнения этих исследований получены интересные результаты по Au-катализируемой циклоизомеризации функционально замещенных фурановых диалкинов. Установлено, что Au-катализируемая реакция фуранолабданоидных диалкинов, содержащих пропаргиламинометильные или пропаргилоксиметильные заместители в фурановом

цикле протекает региоселективно с участием алкинильного заместителя в положении C-16.

Изящные способы модификации фуранолабданоидов по фурановому C циклу выполнены с участием соединений цинка, золота и палладия. Эти превращения обсуждаются в главе 8. Исследование функционализации метилламбертианата с применением Zn-органических соединений включало проведение реакций Реформатского и Блэза. Полученный при реакции 16-циано метилламбертианата с цинковым енолятом из этилбромацетата лабданоидный енаминоэфир с высоким выходом (92%) и продукт его кислотного гидролиза β -кетоефир 317 (стр. 81) представляют значительный интерес в плане последующих превращений. Важные результаты получены автором при изучении реакции кросс-сочетания метилламбертианата с алкенами в присутствии окислителей (окислительной реакции Хека). Примечательно, что этой части работы в разделе 8.3 предшествует анализ данных литературы по реакции Хека с участием фурана и его производных. Из данных, полученных в этой части работы, следует выделить то, что в результате тщательного изучения влияния условий реакции (состава каталитической системы) и структуры алкена Харитоновым Ю.В. разработана методология синтеза метил 16-(E)-виниллабдатриеноатов.

Глава 9 и приложения 2 и 3 диссертации содержат данные по изучению биологической активности синтезированных соединений. При этом следует выделить некоторые перспективные соединения, на которые следует обратить внимание в качестве перспективных агентов. Это прежде всего амид ламбертиановой кислоты, который достаточно подробно изучался различными группами биологов и фармакологов. Безусловно интересны в качестве перспективных селективных противоопухолевых агентов 15,16-эпоксилабдатриены, содержащие 5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазольный заместитель в положении C-16.

Экспериментальная часть работы хорошо оформлена, легко читается и содержит большой фактический материал.

Диссертация Ю.В. Харитонova логично построена, хорошо написана и оформлена. К числу замечаний и вопросов, возникших при ознакомлении с ней, можно отнести следующие:

1. На основании каких данных автор делает вывод об образовании оксимов (E)-конфигурации (45,48).

2. Диссертантом получен обширный ряд интересных макрогетероциклических производных ламбертиановой кислоты. Макрогетероциклы на основе фурановых лабданоидов синтезированы впервые и возникает вопрос: где они могут найти

применение.

3. Автор получил интересные соединения с оксадиазольным заместителем в положении С-16 фуранолабданоидов. При изучении цитотоксических свойств этих соединений (активность некоторых проявлялась в наномолярных концентрациях) были получены данные по взаимосвязи “структура-цитотоксическая активность” по влиянию заместителей в молекуле на активность (в терпеновой части и в положении С-5 оксадиазола). Наиболее активными, как, очевидно, можно было предположить, оказались соединения, содержащие 5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазольный заместитель в положении С-16. Интересно, есть ли в литературе данные по соединениям с таким заместителем в бензольном ряду.

4. По оформлению диссертации и автореферата. Материал диссертации смотрелся бы более закончено, если бы автор под каждой схемой привел ее название.

Приведенные замечания, однако, не изменяют общую высокую оценку диссертации. Результаты работы с достаточной полнотой отражены в серии статей, опубликованных в отечественных и международных журналах, входящих в список ВАК, и в тезисах докладов отечественных и международных конференций.

Практическая значимость. Практическая значимость работы отражена в 4 патентах, подтверждающих высокую ценность и оригинальность полученных Харитоновым Ю.В. соединений.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. В целом работу характеризует высокая культура исследования, оригинальность замысла и исполнения, бесспорная научная новизна и фундаментальная значимость полученных результатов.

Результаты работы Ю.В. Харитонova могут быть использованы в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, УФИХ РАН (Уфа), ИОФХ им. А.Е. Арбузова Каз НЦ РАН (Казань), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН и других организациях, занимающихся изучением направленных трансформаций низкомолекулярных растительных метаболитов, поиском их практического применения.

Заключение. Диссертационное исследование представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на актуальную тему. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Диссертационная работа Юрия Викторовича Харитонova относится к разряду высококвалифицированных фундаментальных научных исследований, совокупность положений которых можно классифицировать как новое крупное достижение в области

