

ОТЗЫВ

официального оппонента Султановой Риммы Марсельевны на диссертационную работу Смирновой Анны Андреевны «Модификация дитерпеновых и тритерпеновых кислот с использованием многокомпонентных реакций», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

1. Актуальность темы диссертационной работы

Работа Смирновой А.А. посвящена актуальному и практически значимому направлению - использованию многокомпонентных реакций для синтеза новых дитерпеновых и тритерпеновых производных и изучения их биологической активности. Многокомпонентные реакции относятся к числу наиболее эффективных подходов современной органической химии, поскольку позволяют в короткие сроки получать структурноразнообразные молекулы с потенциально высокой биологической активностью. Особый интерес представляет их применение для модификации природных соединений, в том числе ди- и тритерпеновых кислот, что расширяет возможности поиска новых фармакологически активных веществ. Вместе с тем потенциал многокомпонентных реакций в направленном синтезе производных абиетановых дитерпеноидов и тритерпеновых кислот изучен недостаточно, что определяет актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

2. Научная ценность и новизна

Научная новизна исследования Смирновой А.А. состоит в разработке направленного синтеза новых дитерпеновых и тритерпеновых производных, в структуре которых присутствуют аминотетильные, α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразинокарбоксамидные, бис-тетразольные и 1,2,3-триазольные фрагменты с использованием многокомпонентных реакций Манниха, Пассерини, Уги и CuAAC. Автором показана возможность селективного аминотетилирования производных хинопимаровой кислоты по различным положениям цикла E с образованием новых оснований Манниха. Кроме того, реализовано аминотетилирование имида метилмалеопимарата, выступающего в роли NH-субстрата в реакции Манниха. Впервые в реакциях Уги и Пассерини исследовано участие дитерпеновых кислот и их производных в качестве карбоксильного, аминного и изоцианидного компонентов. С применением реакции CuAAC получены ранее неизвестные 1,2,3-триазольные гликозилированные производные дитерпеноидов абиетанового ряда.

3. Теоретическая и практическая значимость работы

Соискателем разработаны эффективные подходы к селективной СН- и NH-модификации производных хинопимаровой и малеопимаровой кислот с введением аминотетильного фрагмента в цикл Е. Предложен удобный и универсальный метод синтеза дитерпенового изоцианида, отличающийся мягкими условиями, высоким выходом и использованием доступных реагентов. На основе N-гидроксиимида метилмалеопимарата как нестандартного изоостера карбоновых кислот разработан метод получения дитерпеновых α -гидразиноамидов. Показано, что дитерпеновые гидразиды и гидразоны могут выступать в качестве аминной компоненты в многокомпонентной реакции Уги, что существенно расширяет возможности функционализации терпеновых структур. При выполнении исследования синтезировано 124 новых соединения. В ходе биологических испытаний выявлены соединения с выраженной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А H1N1 и псевдовируса SARS-CoV-2, а также установлено, что продукты МКР Пассерини и Уги на основе $1\alpha,4\alpha$ -дегидрохинопимаровой кислоты и аминоимида метилмалеопимарата проявляют высокую цитотоксичность в субмикромольных и микромольных концентрациях в отношении ряда опухолевых клеточных линий.

4. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения и выводы, выносимые на защиту, не только имеют глубокое теоретическое обоснование, но и исчерпывающее экспериментальное подтверждение. Достоверность представленных результатов гарантируется высоким методическим уровнем выполнения работы и базируется на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с использованием современного аналитического оборудования (масс-спектрометрии, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов) и квалифицированного анализа полученных результатов. При выполнении исследования синтезировано 124 новых соединения.

Результаты работы апробированы на российских и международных научных конференциях: Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, 2022); Всероссийской (заочной) молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2022, 2023, 2024); Молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы материаловедения» (Уфа, 2022, 2023, 2024); Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2022, 2024); Конкурсе на лучшие научно-исследовательские работы Уфимского Института Химии УФИЦ РАН (Уфа, 2023); III Всероссийской молодёжной

научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», посвященная 90-летию со дня рождения академика Толстикова Г.А. (Уфа, 2023).

5. Соответствие содержания диссертации указанной специальности

Тема и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия ВАК РФ:

Пункт 1 - Выделение и очистка новых соединений;

Пункт 3 - Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;

Пункт 7 - Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

6. Структура диссертации, её содержание

Диссертационная работа (212 стр.) состоит из введения, обзора литературы на тему «Многокомпонентные реакции Манниха, Уги и Пассерини с участием стероидов и терпеноидов и их биологическая активность», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (233 источника) и приложений А и Б. Работа содержит 73 схемы, 7 таблиц, 14 рисунков. Оформление работы полностью соответствует требованиям ВАК РФ, а её структура и объём отвечают критериям для квалификационных исследований данного уровня.

Во введении автор последовательно раскрывает актуальность темы, формулирует цели и задачи, а также обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования. Здесь изложены методология и методы исследования, а также положения, выносимые на защиту, информация об апробации и достоверности полученных результатов, список публикаций по теме диссертации.

Первая глава (литературный обзор) включает два раздела, в которых осуществляется анализ обширного синтетического материала, посвященного описанию МКР Манниха, Пассерини и Уги, с акцентом на желчные кислоты, сескви-, а также ди- и тритерпеноиды. В первом разделе литературного обзора приводится значительное количество работ, посвящённых применению реакции Манниха для модификации различных стероидных и терпеновых систем, включая производные желчных кислот, сесквитерпеноидов артемизинина, изоалантолактонов и S (+)-куркуфенола, различных энт-каурановых, абиетановых, лабдановых и энтбейерановых дитерпеноидов, а также тритерпеновых кислот. Во втором разделе описано применение реакций Пассерини, Уги и её модификаций для синтеза серии природных линейных, макро- и циклических пептидов и пептидомиметиков,

полициклических гетероциклических систем, обладающих высокой биологической активностью.

Вторая глава (обсуждение результатов), состоящая из четырёх разделов, является центральным элементом исследовательской работы. В первом разделе описаны методы аминометилирования модифицированных по кольцу *E* диеновых аддуктов левопимаровой кислоты, желчной 3-оксолитохолевой и сесквитерпеновой артесуновой кислот и исследована реакционная способность при использовании их в качестве СН- и NH-субстратов в реакции Манниха. Во втором разделе рассматриваются подходы к применению терпеновых и стероидных производных в МКР с изоцианидами (Уги, Пассерини и азидо-Уги) в качестве трёх ключевых компонент – карбоксильной, аминной и изонитрильной. Третий раздел охватывает использование катализируемой медью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между алкинами и азидами с получением ранее неизвестных 1,2,3-триазольных гликозилированных производных дитерпеноидов абиетанового ряда и сесквитерпеновой артесуновой кислоты. В четвёртом разделе приводятся результаты исследования биологической активности, а именно противовирусной и противоопухолевой, некоторых синтезированных соединений.

Третья глава (экспериментальная часть) содержит исчерпывающее описание всех методик синтеза, характеристик использованных материалов, приборов и оборудования. В ней также представлены полные данные, однозначно подтверждающие структуру полученных соединений с помощью комплекса методов: ИК- и масс-спектрокопии, ЯМР-спектрокопии (^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HMBC, HSQC) и элементного анализа.

7. Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях

По материалам диссертационного исследования опубликованы 11 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и цитируемых в системах Web of Science и Scopus, 1 патент РФ на изобретение, 11 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций.

8. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат представляет собой компактное, но исчерпывающее изложение ключевых положений и результатов диссертационного исследования Смирновой А.А., полностью и точно отражая содержание основной работы.

9. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации:

1. При аминометилировании производного гидрохинопимаровой кислоты **13** (стр 8 автореферата и 61 диссертации) наблюдается селективное образование соответствующих С(2)-аминометильных производных. Чем можно объяснить отсутствие продуктов NH-аминометилирования индольного фрагмента?
2. Для проведения реакций Пассерини и Уги автор использовал метанол в качестве растворителя. Чем обусловлен этот выбор для реакции Пассерини? Известно, что растворитель влияет на протекание этой трехкомпонентной реакции, использование апротонных растворителей ускоряют ее.
3. В ходе выполнения диссертационного исследования получен ряд новых биоактивных производных дитерпеновых и тритерпеновых кислот, обладающих противовирусной и противоопухолевой активностями. В то же время, в диссертации отсутствуют сравнительные данные о противовирусной и противоопухолевой активности исходных соединений. На мой взгляд, эти результаты только бы украсили работу и дали бы наглядное представление и влияния структуры новых производных на противовирусную и противоопухолевую активности.
4. Технические ошибки:
 На некоторых схемах в главе 2 Обсуждение результатов присутствуют опечатки в изображении дитерпеновых производных (стр. 69 в схеме реакции заместители R₁ и R₂ поменялись местами, стр. 81 неверное отображение продуктов реакции).
 В диссертации встречаются неудачные формулировки и ошибки
 На стр. 67 продукты реакции Пассерини вместо « δ -ацилоксикарбоксиамиды» названы « δ -гидроксикислотные амиды».
 На стр. 69, 70, 73 вместо «сигналы атомов углерода определялись при δ » следовало написать «сигналы атомов углерода наблюдались при значениях δ ». На стр. 88. приведена неверная формулировка «сигналы углеродных атомов резонировали в области δ 131.4-143.2 и 122.4-122.5 м.д.». Стоило заменить резонируют «сигналы» на «атомы».
 На стр. 77 в соединениях 92-97 отсутствует аминогруппа, как было упомянуто при описании ЯМР-спектров.
 Стр. 79. В реакцию с тозилхлоридом и хлорокисью фосфора вовлекали не амин 89, а формаamid 99.
 На стр. 82 следовало уточнить, что карбоновая кислота заменена не на азидную группу, а на азидоводородную кислоту.

Заключение

В работе соискателя Смирновой Анны Андреевны «Модификация дитерпеновых и тритерпеновых кислот с использованием многокомпонентных реакций» решена важная научно-прикладная задача по разработке новых подходов к направленной модификации терпеновых кислот с использованием многокомпонентных реакций и оценке биологической активности полученных производных.

Представленная работа по своей актуальности, новизне, практической значимости и полученным результатам соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а автор, Смирнова Анна Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», доктор химических наук (02.00.03 - Органическая химия), профессор (02.00.03 - Органическая химия).

 / Султанова Римма Марсельевна

«28» 04 2026

450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», кафедра общей, аналитической и прикладной химии

E-mail: rimmams@yandex.ru

Тел.: +7(347)243-16-32

Подпись Султановой Р.М. заверяю
Начальник отдела
по работе с персоналом



29.04.2026

Дадаян О.А.