

ОТЗЫВ

официального оппонента Ямансарова Эмиля Юлаевича
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

Актуальность темы и цель диссертационной работы

Современная органическая химия активно использует многокомпонентные реакции (МКР) как инновационный подход для быстрого и эффективного создания новых, разнообразных молекулярных структур, многие из которых обладают ценной биологической активностью. Особенно многообещающим является применение МКР для трансформации природных соединений, например, ди- и тритерпеновых кислот, что значительно ускоряет процесс поиска и создания новых фармакологических агентов. Несмотря на существенные достижения в области МКР, их потенциал для целенаправленного синтеза производных абиетановых дитерпеноидов и других терпеновых кислот пока не реализован в полной мере. Это подчёркивает **актуальность** дальнейших исследований в данном направлении.

Цель диссертационной работы Смирновой А.А. заключается в синтезе новых производных абиетановых дитерпеноидов и пентациклических тритерпеноидов с использованием многокомпонентных реакций Манниха, Уги, Пассерини и CuAAC.

В соответствии с целью работы автором были поставлены следующие **задачи**:

- Исследовать возможности применения различных производных дитерпеновых и тритерпеновых кислот в качестве компонентов реакций Манниха, Пассерини, Уги и CuAAC;
- Изучить направленность и избирательность реакции введения аминотетильного фрагмента в кольцо E молекулы абиетановых дитерпеноидов;
- Разработать эффективные методики синтеза новых терпеновых компонентов МКР;
- Оценить биологическую активность новых производных.

Решению данной цели и задач и посвящена диссертационная работа А.А. Смирновой.

Таким образом, диссертация актуальна как с точки зрения развития передовых методов использования МКР в органической химии, так и с позиции разработки новых лекарственных препаратов.

Научная ценность и новизна

- Автором осуществлён направленный синтез новых дитерпеновых и тритерпеновых производных, содержащих аминотетильные, α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразиноксикарбоксамидные, бис-тетразольные и 1,2,3-триазольные фрагменты при применении МКР Манниха, Пассерини, Уги и катализируемой медью реакции азид алкинового циклоприсоединения (CuAAC).

- Показана возможность селективного аминометилирования производных хинопимаровой кислоты по различным положениям цикла *E* с получением новых оснований Манниха.
- Реализовано аминометилирование имида метил малеопимарата в качестве МН-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 использованием реакции СуААС синтезированы ранее неизвестные 1,2,3-триазольные гликозилированные производные дитерпеноидов абитанового ряда.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Смирновой А.А. (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), приложений А и Б. В работе содержится 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 диссертантом с привлечением литературных ссылок обосновывается выбор темы и объектов исследования. Далее в обзоре литературных данных (глава 1), основанном на анализе оригинальных литературных источников (всего в работе цитируется 107 работ отечественных и зарубежных ученых), показана степень разработанности направления исследования. Для этого рассмотрены известные случаи применения МКР для модификации стероидных, сескви-, ди- и тритерпеновых структур. В первом разделе литературного обзора приводятся работы по аминометилированию природных полициклических кислот и их производных, принадлежащих к рядам холевых, различных сесквитерпеновых лактонов, энт-каурановых, абитановых, лабдановых и энтбейерановых дитерпеноидов, пентациклических тритерпеноидов, выступающих в качестве СН-субстратов. Второй раздел обзора посвящён изучению применения МКР Пассерини, Уги и её модификации реакции азидо-Уги, с помощью которых были получены α -ацилоксикарбоксамидные, α -ациламинокарбоксамидные и тетразол содержащие производные соответственно на основе стероидных, сескви-, ди- и тритерпеновых исходных платформ для синтеза библиотек фармакологически значимых соединений.

Собственные экспериментальные и теоретические исследования диссертантом представлены в главах 2 и 3. Обсуждение результатов включает в себя 4 раздела. В первом осуществлялось аминометилирование в классических условиях реакции Манниха диеновых аддуктов левопимаровой кислоты – хинопимаровой и малеопимаровой кислот и её производных, а также пропаргильного производного сесквитерпеновой артезуновой кислоты. Далее во втором разделе с использованием МКР с изоцианидами были получены библиотеки производных, в случае, когда стероидные (а именно литохолевая кислота) и терпеновые (сескви-, ди- и тритерпеновые кислоты и их производные) применялись в качестве кислотных, аминных и изонитрильных компонентов. Стоит отметить, что автором впервые осуществлён синтез дитерпенового изонитрильного производного, а также продемонстрирована

возможность его использования для синтеза новых α -ациламинокарбоксамидов в условиях реакции Уги. Третий раздел обзора описывает применение дитерпеновых и сесквитерпеновой кислот для получения ранее неизвестных триазол-содержащих структур с использованием реакции CuAAC. В четвертом разделе производилась оценка взаимосвязи «структура синтезированного соединения - активность» с выявлением соединений-лидеров как противовирусных и противоопухолевых агентов.

Третья глава (экспериментальная часть) содержит достаточно подробное описание методик синтеза, характеристик использованных материалов, средств измерения и оборудования, а также полные данные идентификации всех полученных соединений, включая описания спектров.

В заключении по диссертации Смирнова А.А. приводит анализ и обобщение полученных результатов, а представленные ею выводы в полной мере отражает новизну и научную значимость выполненного исследования.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях

По материалам диссертационного исследования соискателем 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.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Диссертация и автореферат грамотно написаны и аккуратно оформлены

Вопросы для дискуссии и замечания:

На стр. 58-61 автор убедительно доказывает, что для хинопимаровой кислоты аминометилирование идет по положению С(3). Однако не совсем ясно, исследовалась ли возможность образования бис-замещенных продуктов (по положениям С(2) и С(3), например, при использовании избытка реагентов?

В качестве катализатора в реакциях Манниха используется хлорид меди (I). Неясно, почему автор не сравнил эффективность других галогенидов меди (I).

На стр. 67 продукты реакции Пассерини обозначены как « α -гидроксикислотные амиды», тогда как в принятой химической терминологии для таких соединений более корректно использовать обозначение « α -ацилоксикарбоксамиды».

На стр.71 указано применение $ZnCl_2$ в качестве кислоты Льюиса. При этом нет обсуждения, чем обусловлен такой выбор и не использовались другие каталитически варианты.

В реакции дегидратации при разработке способа получения целевого изоцианида использовалось соединение 99, а не 89, как написано на странице 79.

В экспериментальной части на стр. 138, допущена ошибка в указании соотношения реагентов при синтезе бистетразолов 105-120: вместо приведенного соотношения

амин:альдегид:изонитрил:TMSN₃ = 1:1:1,2:1,2 следует, вероятно, считать корректным соотношением 1:2:2:2.

Не вполне достаточно раскрыта связь между строением синтезированных соединений и проявляемой биологической активностью, особенно для наиболее перспективных образцов. Изложение в некоторых фрагментах автореферата излишне детализированно, что несколько осложняет восприятие материала.

На стр. 90 использован термин «дипептиды» по отношению к соединениям 41-44, 48-51, 56-59 и 73-75, которые фактически относятся к классу пептидомиметиков. В научной литературе данные классы разделены обособленно.

Отдельные формулировки и сокращения в автореферате целесообразно привести к единому виду. В частности, на стр. 18-19 отсутствует расшифровка сокращений IC₅₀, EC₅₀, CC₅₀ и GI₅₀.

На схеме 12 (стр. 17) автореферата соотнесение нумерации соединений с соответствующими структурами затруднено.

Однако сделанные замечания и возникшие вопросы не имеют критического значения и носят дискуссионный характер.

Полученные в диссертации результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институте физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка), МГУ им. М.В.Ломоносова (г. Москва), Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), Институте химии Коми УрО РАН (г. Сыктывкар), Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь), Институте нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (г. Казань), Иркутском институте органической химии СО РАН (г. Иркутск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), ТИБОХ им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (г. Владивосток).

Проделанная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих областях исследований:

1. выделение и очистка новых соединений;
3. развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
7. выявление закономерностей типа «структура - свойство».

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Смирновой Анны Андреевны «Модификация дитерпеновых и тритерпеновых кислот с использованием многокомпонентных реакций» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, заключающей в себе качественное развитие методов органического синтеза на основе природных соединений, а также получению на их основе библиотек новых фармакологически-перспективных агентов в лечении социально-значимых заболеваний. Работа Смирновой А.А. содержит решение задач, имеющих важное значение для органической и медицинской химии природных соединений тритерпенового ряда. 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

Эмиль Юлаевич Ямансаров

Заведующий лабораторией молекулярных гибридов Научно-технологического парка биомедицины Института фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия).

Почтовый адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт фундаментальной медицины, Лаборатория молекулярных гибридов

E-mail: eyuyamansarov@bashgmu.ru

Тел.: +79871036091

Подпись Ямансарова Э.Ю. заверяю:

Ученый секретарь БГМУ

д.ф.н., проф.

«29» апреля 2026 г.



С.А. Мещерякова