

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Гырдымовой Юлии Вячеславовны

«Новые тиосесквитерпеноиды на основе оксида кариофиллена», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность диссертационной работы

Диссертационная работа Гырдымовой Юлии Вячеславовны посвящена разработке методов синтеза новых серосодержащих сесквитерпеноидов на основе оксида кариофиллена, а также оценке их биологической активности.

Кариофиллен и его оксид характеризуются разнообразием направлений протекания реакций, что связано с особенностями строения этих терпеноидов, склонных к перегруппировочным процессам. Известно, что сесквитерпеноиды проявляют широкий спектр биологической активности, при этом, наиболее значимой из всех является противоопухолевая активность. Основным объектом функционализации в данной работе является оксид кариофиллена, для которого установлена выраженная активность против клеток остеосаркомы, раковых клеток печени и молочной железы. Сесквитерпеноиды группы кариофиллена также проявляют противовоспалительное, обезболивающее и антидепрессантное действие.

В связи с этим, диссертационная работа Гырдымовой Ю.В., целью которой являлась разработка методов синтеза новых серосодержащих соединений на основе оксида кариофиллена и оценка их биологической активности, является актуальной и в фундаментальном, и в практическом аспектах. Актуальность темы диссертационной работы также подтверждена тем, что работа выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Институте химии Коми научного центра УрО РАН при финансовой поддержке в рамках проектов Уральского отделения Российской академии наук и гранта Российского фонда фундаментальных исследований. Тема диссертационной работы Гырдымовой Ю.В. соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы из 162 наименований и приложения. Объем работы составляет 136 страниц и включает 59 схем, 11 рисунков и 10 таблиц.

В первой главе представлен обзор литературных данных по химическим свойствам кариофиллена и его оксида, а также биологической активности как исходных синтонов, так и полученных производных. Вполне уместной представляется информация, приведенная в разделе 1.2.2 по синтезу тиопроизводных монотерпенового ряда, так как материала о серосодержащих сесквитерпеноидах в литературе очень мало, а методы синтеза производных моно- и сесквитерпенового рядов аналогичны. В разделе 1.3 очень подробно рассмотрена биологическая активность кариофиллена и его оксида, что чрезвычайно важно для обоснования необходимости функционализации этих соединений с целью получения потенциально биоактивных производных. Основные результаты экспериментальных исследований и их обсуждение приведены во второй главе. Рассмотрены различные подходы к синтезу тиолов на основе оксида кариофиллена, получен бетуленон, исследованы его реакции с серосодержащими реагентами, получены сульфиды кловановой и кариофиллановой структур, кроме того изучены окислительные трансформации полученных соединений и проведен скрининг биологической активности. Экспериментальная часть работы, включающая описание проведённых синтетических, физико-химических, биологических экспериментов, приведена в третьей главе диссертации.

В качестве наиболее значимых и интересных результатов проведённого исследования можно выделить следующие:

Синтезирована серия новых тиопроизводных на основе оксида кариофиллена. Впервые осуществлен синтез природного сесквитерпеноида бетуленона с высоким выходом и на его основе синтезирован ряд кариофиллановых тиосоединений. Этот подход к кариофиллановым соединениям через бетуленон является синтетической находкой, так как реакции с участием кариофилленоксида не отличаются селективностью, к тому же основными продуктами, как правило, являются производные клованового ряда. Несомненной удачей является возможность получения сесквитерпеновых тиолов в препаративных количествах, которые далее можно использовать как реагенты в органическом синтезе. Наряду с тиолами и сульфидами автором были получены сульфоксиды, сульфоны, ди- и бис-сульфиды, а также виниловые тиоэфиры. В ходе биологических исследований показано, что соединения кариофиллановой структуры активнее, чем их изомеризованные аналоги.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором синтезировано 69 новых соединений. Впервые с высоким выходом получен природный сесквитерпеноид бетуленон, на основе которого синтезирована серия серосодержащих соединений кариофилланового ряда. Впервые получены тиолы кариофилланового ряда с возможностью их наработки в препаративных количествах. Окислением

сульфидов, полученных в работе, синтезирована серия новых сульфоксидов и сульфононов.

Значение результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Разработаны эффективные методы получения сесквитерпеновых тиолов и бетуленона в количествах, позволяющих использовать их как реагенты для дальнейших химических превращений. Синтезировано 69 новых серосодержащих соединений с сесквитерпеновыми каркасами, которые могут быть использованы для создания биологически активных субстанций. Проведена оценка противовирусной, мембранопротекторной и антиоксидантной активностей полученных соединений. Разработанные методы синтеза тиосесквитерпеноидов могут быть рекомендованы к использованию в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова (г. Москва), Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете) (г. Санкт-Петербург), Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН (г. Новосибирск), Институте технической химии Уральского отделения РАН (г. Пермь), Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН (г. Иркутск), Казанском (Приволжском) федеральном университете (г. Казань), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань) и Казанском государственном медицинском университете (г. Казань).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Для установления структуры новых соединений в работе использованы методы спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , хромато-масс-спектрометрии в режиме электронного удара, ИК спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Синтез и очистка соединений осуществлены автором на высоком экспериментальном уровне. Интерпретация спектров проведена на высоком научном уровне. Выводы по диссертационной работе, приведенные в заключении, сформулированы на обширном экспериментальном материале, который получен соискателем на основе методов тонкого органического синтеза и высококвалифицированном использовании современных методов исследования. Таким образом, достоверность научных положений и выводов сомнений не вызывают.

Соответствие содержания автореферата, диссертации и опубликованных работ

Содержание диссертации Ю.В. Гырдымовой полно отражено в автореферате, 8 статьях в научных журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов и 2 патентах, тезисах 12 докладов, представленных на Всероссийских и международных конференциях. При сравнении материала диссертации и автореферата следует отметить их соответствие. В опубликованных по теме диссертации статьях и тезисах докладов довольно полно отражается содержание диссертации.

Оценка языка и стиля диссертации и автореферата

Современное оформление диссертации оставляет хорошее впечатление, имеются четкие рисунки и экспериментальные спектры соединений. Академический стиль изложения и литературный язык присущи и диссертации, и автореферату.

Замечания по диссертационной работе

1) Реакции оксида кариофиллена с тиолами проводились автором в присутствии кислот Льюиса. Наличие двух реакционных центров – эпоксидного цикла и двойной связи, а также склонность самого скелета молекулы к перегруппировкам, не способствуют селективному протеканию реакций. В связи с этим возникает вопрос: почему автор не попробовал проводить реакции по эпоксидному кольцу в основных условиях, что, вероятно, позволило бы избежать как взаимодействия с двойной связью, так и перегруппировок исходной структуры молекулы?

2) В схемах реакций, где в качестве катализатора выступает кислота Льюиса, не совсем корректно изображать серосодержащий реагент в виде аниона. Скорее всего, тиосоединение вступает в реакцию в виде комплекса с кислотой Льюиса. Более того, например, в схеме 2.2 автор, приводя предположительный механизм реакции, изображает в качестве катализатора протон, хотя реакции проводятся в присутствии хлористого цинка. Это можно делать только в том случае, если предположить, что гигроскопичный $ZnCl_2$ в результате гидролиза образует небольшое количество соляной кислоты, что, судя по результату реакции, и имело место. Этот момент необходимо было прокомментировать.

3) Раздел 2.8, посвященный биологической активности полученных соединений, на мой взгляд, представлен в слишком лаконичной форме – хотелось бы видеть более глубокий анализ «структура-активность».

4) В целом, работа хорошо оформлена, но имеются опечатки (стр. 2, 10, 16 и т.д.).

**Заключение о соответствии диссертации критериям,
установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Ю.В. Гырдымовой по актуальности темы, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных научных результатов и объему соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.. Рецензируемая научно-квалификационная работа содержит решение важных теоретических и прикладных задач в области синтеза, изучения строения и свойств новых серосодержащих сесквитерпеноидов, имеющих существенное значение для химии органических соединений, а именно для синтеза новых биологически активных тиосесквитерпеноидов. Автор диссертационной работы Юлия Вячеславовна Гырдымова заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки).

31 августа 2018 г.

Официальный оппонент,
доктор химических наук, профессор
заведующая кафедрой общей и
органической химии ФГБОУ ВО
«Казанский государственный медицинский
университет»

Л.Е. Никитина

Никитина Лилия Евгеньевна,
профессор, доктор химических наук, заведующая кафедрой общей и
органической химии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский
университет»

420012, Казань, ул. Бутлерова, 49
nikitl@mail.ru, тел.: (843) 236-86-72 (рабочий)



Подпись проф. Л.Е. Никитиной заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент Проф. О.Р. Радченко
« 31 » августа 20 18 г.