

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию
Пестовой Светланы Валерьевны**

**«СИНТЕЗ И ОКИСЛЕНИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ
МОНОТЕРПЕНОИДОВ С МОНОСАХАРИДНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ»,
представленную на соискание учёной степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия**

Актуальность диссертационной работы

Диссертационная работа Пестовой Светланы Валерьевны посвящена разработке методов синтеза новых серосодержащих соединений на основе моно- и бициклических монотерпеноидов с углеводными фрагментами, а также оценке их антиоксидантной и мембранопротекторной активности. Известно, что монотерпеноиды различной структуры и их серосодержащие производные проявляют противовоспалительную, противоязвенную, антимикробную, противогрибковую и другие виды активностей. Установлено, что тиотерпены, в целом, относятся к малотоксичным соединениям и не обладают мутагенными и канцерогенными свойствами. Кроме того, серосодержащие монотерпеноиды, являясь носителями ароматов некоторых растений, привлекают внимание исследователей в области создания отдушек для парфюмерных композиций. Однако содержание тиотерпеноидов в растительных источниках невелико и не отличается разнообразием. В связи с тем, что за последние три десятилетия разработаны удобные регио- и стереоселективные методы синтеза серосодержащих терпеноидов разных структурных типов появилась возможность проводить более широкие исследования, включающие изучение их биологической активности и установление зависимости «структура-активность». Объединение в одной молекуле таких фармакофорных фрагментов, как тиотерпеноид и моносахарид позволяет ожидать увеличения биодоступности полученных соединений и проявление ими новых биологических свойств.

В связи с этим, диссертационная работа Пестовой С.В., целью которой являлась разработка методов синтеза новых серосодержащих соединений на основе монотерпеноидов и моносахаридов и оценка их антиоксидантной и мембранопротекторной 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 № 09-Т-3-1015, 12-У-3-1015, 15-

21-3-16 Уральского отделения Российской академии наук, грантов № 10-03-00969-а, 13-03-01312-а, 16-03-01064-а Российского фонда фундаментальных исследований и проекта У.М.Н.И.К. № 1804ГУ1/2014 и 6159ГУ2/2015.

Тема диссертационной работы С.В. Пестовой соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы из 128 наименований и приложения. Объем работы составляет 117 страниц и включает 53 схемы, 5 рисунков и 3 таблицы.

В первой главе представлен обзор литературных данных по методам синтеза терпентиолов, серосодержащих моносахаридов, в том числе, меркаптанов, сульфидов, сульфоксидов и дисульфидов, а также терпенсодержащих моносахаридов и их биологической активности. Логичным завершением литературного обзора был бы раздел, посвященный тиогликозидам с терпеновыми фрагментами. В разделе 1.4 автор отмечает, что в литературе практически нет работ по синтезу тиогликозидов с терпеновыми фрагментами. Это утверждение, в целом, соответствует действительному положению дел, однако одна работа по терпенилтиогликозидам в литературе имеется. Основные результаты экспериментальных исследований и их обсуждение приведены во второй главе. Рассмотрены различные подходы к синтезу сульфидов на основе неоментантиола и различных моносахаридов, а также изучено их окисление до соответствующих сульфоксидов. Разработаны методы синтеза дисульфидов и бис-сульфидов с терпеновыми и углеводными фрагментами. Изучены мембранопротекторные и антиоксидантные свойства полученных соединений. Экспериментальная часть работы, включающая описание проведенных синтетических, физико-химических, биологических экспериментов, приведена в третьей главе диссертации.

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

Впервые осуществлен синтез сульфанильных производных на основе неоментантиола и *D*-галактозы, *D*-глюкозы и *D*-фруктозы с изопропилидензащищенными ОН-группами. Установлено, что использование ахиральных окислителей при окислении сульфидов, содержащих неоментановый и моносахаридный фрагменты приводит к образованию сульфоксидов с более высокими выходами, чем при применении хиральной каталитической системы Больма. Выявлено влияние структуры сульфида и окислителя на конфигурацию образующихся сульфоксидов: в одних случаях преобладающими являются диастереомеры с (*R*)-конфигурацией атома серы, в других с (*S*)-конфигурацией. Особо следует отметить превращения, приведенные в разделе 2.1.1.3, в котором

описаны трансформации, сопровождающиеся сужением моносахаридного цикла. Во многих случаях автор очень грамотно использует спектральные методы, в частности, эксперимент ЯМР NOESY для доказательства существования полученного соединения в той или иной диастереомерной форме (стр. 40). Интересно и убедительно выглядит использование ЯМР ^{13}C спектроскопии для определения с большой долей вероятности абсолютной конфигурации полученных соединений (стр. 48). К несомненному успеху можно отнести и факт разделения некоторых сульфоксидов на (R)- и (S)-диастереомеры (стр. 51).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В работе впервые осуществлен синтез сульфидов с неоментановым фрагментом и фрагментами *D*-галактозы, *D*-фруктозы и *D*-глюкозы. Проведено окисление полученных сульфидов до сульфоксидов и выявлено влияние природы окислителя на предпочтительность образования того или иного диастереомера. Окислительной димеризацией серии терпеновых тиолов и изопропилидензащищенных моносахаридных осуществлен синтез симметричных и несимметричных дисульфидов. На основе монотерпеноидов *L*-ментола и борнеола и диацетонзащищенных галакто- и фруктопиранозы синтезированы новые несимметричные бис-сульфиды. Впервые проведена оценка мембранопротекторных и антиоксидантных свойств полученных соединений на основании их способности ингибировать индуцированный H_2O_2 гемолиз эритроцитов.

Значение результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Разработаны эффективные методы получения моно- и дисеросодержащих монотерпеноидов на основе *D*-галактозы, *D*-фруктозы и *D*-глюкозы. Синтезировано 38 новых соединений серосодержащих соединений с терпеновыми и моносахаридными фрагментами, которые могут быть использованы для создания биологически активных субстанций. Установлены некоторые закономерности проявления мембранопротекторной и антиоксидантной активностей полученных соединений.

Разработанные методы синтеза тиотерпеноидов с углеводным фрагментом 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 и ИК спектроскопии. Синтез и очистка соединений осуществлены 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 С.В. Пестовой полно отражено в автореферате, четырех статьях в научных журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов, тезисах 17 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) В первой главе работы проведен анализ современного состояния дел по синтезу терпентиолов однако, упущены ссылки на некоторые ключевые работы в этой области (Candela, Demole и др.). Отсутствует также ссылка на единственную работу по синтезу терпенилтиогликозидов (Marie-Josèphe Bourgeoisa, David Gueyrard, Evelyne Montaudona and Patrick Rollin. *Letters in Organic Chemistry*, 2005, 2, 665-667 Exploration of Synthetic Pathways to Unprecedented Terpenyl Thioglycosides).

2) На мой взгляд, закономерности, выявленные автором при изучении мембранопротекторной и антиоксидантной активности разных типов тиотерпеноидов, содержащих различные углеводные фрагменты (например, сравнение сульфидов, дисульфидов и бис-сульфидов) должны быть представлены с большей осторожностью, так как в значительной степени все эти эффекты зависят от растворимости полученных соединений в воде (или в солевых растворах), а так как все полученные соединения обладают разной растворимостью в этих растворителях и вносятся в суспензию эритроцитов в этанольном растворе, то контролировать реальную концентрацию веществ при проведении экспериментов не представляется возможным, отсюда могут быть ошибки в интерпретации результатов и выведении зависимостей. Косвенно это подтверждают и выводы 1 и 5, где говорится об образовании водорастворимых сульфидов, тогда как остальные серосодержащие соединения, по-видимому, нерастворимы в воде, а также о различиях в активностях аналогичных соединений с галактозным, фруктозным и глюкозным фрагментами, что тоже свидетельствует о решающей роли растворимости для проявления биологических эффектов.

3) Хотя в целом, работа оформлено хорошо, но имеются опечатки (стр. 12, 13, 14, 18, 36, 45, 53), а также неверный перевод фамилий известных химиков-органиков (например, Миколоджезик вместо Миколайчик (стр.14)). Имеется дублирование ссылок (12 и 15).

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

Диссертационная работа С.В. Пестовой 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 терпеноидов с углеводными фрагментами, имеющих существенное значение для химии органических соединений, а именно для синтеза новых биологически активных тиотерпеноидов. Автор диссертационной работы Светлана Валерьевна Пестова заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки).

23 ноября 2016 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	<i>проф. Л.Е. Никитиной</i>	заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент <i>О.Р. Радченко</i>		
« 23 » <i>ноября</i>		2016 г.