

РЕЦЕНЗИЯ

официального рецензента на диссертационную работу Ташенова Ерболат Ордабековича «Новые производные доступных монотерпеноидов растений Казахстана и их биологическая активность», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600 – «Химия»

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами

Одним из наиболее перспективных направлений создания новых лекарственных средств является поиск физиологически активных соединений путем химического изучения растительных объектов. Поэтому синтез, трансформация природных веществ, установление структуры, биоскрининг исследуемых соединений открывают перспективу для получения новых препаратов широкого спектра фармакологического действия.

Монотерпеноиды встречаются в изобилии в природе и представляли большой интерес для исследователей в течение всего периода развития органической химии и химии природных соединений. Этот интерес все еще высок в XXI веке, когда проблема использования монотерпеноидов в качестве возобновляемого источника биологически активных соединений относится к числу высокоприоритетных.

Химическое модифицирование природных веществ позволяет просто и эффективно получать новые лиганды, синтез которых из простых исходных веществ с помощью приемов синтетической органической химии практически неосуществим. Исключительно высокая энантиомерная чистота и доступность многих монотерпенов делает их очень привлекательными в разработке хиральных лигандов (катализаторов) для органического синтеза.

Диссертационная работа Ташенова Е.О. «Новые производные доступных монотерпеноидов растений Казахстана и их биологическая активность» посвящена поиску и выделению природных монотерпеноидов из растения *Juniperus sabina* L., а также синтезу новых кислород- и азотсодержащих соединений на основе природных монотерпеноидов сабинола и терпинен-4-ола, которые ранее никем не подвергались химической модификации и трансформации, что является несомненно актуальной проблемой и отличается новизной, т.к. исходные монотерпены проявляют широкий спектр биологического действия и находятся в растениях в небольших количествах.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Цель и задачи, научные результаты, полученные в диссертационной работе соискателя соответствуют требованиям предъявляемым к PhD докторским диссертациям и паспортов специальности 6D060600 – «Химия». В диссертационной работе в соответствии с поставленными задачами проведены комплексные исследования в области химии природных соединений и получены следующие основные научные результаты:

1. Разработана эффективная технология препаративного получения исходных природных монотерпенов из эфирного масла растения *Juniperus sabina* L. сабинола и терпинен-4-ола с использованием метода молекулярной дистилляции и колоночной хроматографии из растительного сырья, собранного на территории Республики Казахстан, с чистотой более 95% в количествах более 1 г, необходимых для модификаций.

2. Трансформационные превращения сабинола проведены по трем направлениям с использованием реакций:

- перегруппировки Овермана, дигидроксилирования с защитой функциональных групп;
- гидроборирования-окисления, дигидроксилирования и эпоксилирования;
- органокаскадного процесса на основе аминов, кетонов и 4-нитрофенилазида.

В результате трансформаций получены новые производные ряда 2-амино-1,3-диолов, диолов и триолов, 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов на основе сабинановой системы.

3. Стереоселективно и с высокими выходами синтезированы шесть новых 2-амино-1,4-диолов на основе *p*-ментановой системы с помощью последовательных реакций эпоксилирования R-терпинен-4-ола с последующим открытием оксиранового цикла первичными бензил и фенил аминами, замещенными в кольце различными функциональными группами.

4. Для установления тонкой структуры новых синтезированных соединений на основе (+)-сабинола и R-терпинен-4-ола использованы современные физико-химические методы анализа: ^1H , ^{13}C ЯМР, 2D ЯМР: ^1H - ^1H COSY, HSQC, HMBC, NOESY и масс-спектроскопия, элементный анализ, ГХ-МС, ВЭЖХ. Кроме того, структура диола исследована рентгеноструктурным анализом.

5. Новые производные сабинола испытаны на антирадикальную и цитотоксическую активности. Производные сабинола с ведением амидной, амино и триазольной группировками при скрининге проявили цитотоксическую активность в пределах исходных монотерпенов и не показали антирадикальную активность, что и не присуще сабинолу;

6. Синтезированные новые хиральные аминокдиола, диола и триола на основе (+)-сабинола служили в качестве асимметричных катализаторов в модельной реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду. В результате исследования установлено, что аминокдиола являются более эффективными катализаторами по сравнению с диол или триол производными с показателями $ee > 44\%$.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), вывода и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы не вызывает сомнений и основана на богатом

экспериментальном материале, критическим анализом собственных экспериментальных данных, широким использованием для установления структуры соединений современных физико-химических методов исследований (^1H и ^{13}C ЯМР, HMBC, HSQC, COSY, NOESY, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ).

Результаты, полученные в диссертационной работе, характеризуются внутренним единством, обусловленным четко выдвинутой целью, точно сформулированными задачами исследования, подчиненностью логике изложения и научной концепции соискателя. Каждое теоретическое положение диссертации обосновано и строится на достоверных фактах. Заключение и выводы диссертации непосредственно вытекают из полученных результатов.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

Научные результаты и выводы соискателя, сформулированные в диссертации, впервые получены автором.

Новым является разработка оптимальной технологии выделения и очистки (+)-сабинола и *R*-терпинен-4-ола из эфирного масла можжевельника казацкого (*Juniperus sabina* L.).

Впервые стереоселективно синтезированы 19 новых энантиомерно чистых соединений на основе бициклического сабинанового каркаса (диолы, триолы, аминокдиолы, триазолы, мочевины и др.) с установлением их тонкой химической структуры.

В результате исследований стереоселективно синтезированы 6 новых соединений на основе терпинен-4-ола с выходами более 50% с детальным анализом их спектральных данных при установлении молекулярной структуры.

Новыми являются итоги изучения биологической активности синтезированных соединений на цитотоксическую и антирадикальную активности.

Новыми и интересными в теоретическом и практическом отношении являются применение синтезированных 3-амино-1,2-диолов, 1,3-диолов и триолов на основе (+)-сабинола в качестве хиральных катализаторов в реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду.

5. Практическая и теоретическая значимость научных результатов

Научные результаты, полученные соискателем, направлены на решение актуальной и важной, как в теоретическом, так и в прикладном плане, проблеме органической и биоорганической химии – разработке теоретических основ направленного поиска физиологически активных соединений с заданными фармакологическими свойствами.

Результаты проведенного исследования имеют достаточную теоретико-практическую значимость. Содержащиеся в диссертации теоретические выводы и практические предложения могут быть полезны для проведения

углубленных и расширенных изысканий по проблемам биоорганической химии, фармхимии, биохимии, использованы в учебном процессе по данным дисциплинам.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке способов по препаратному выделению монотерпеноидов из растения можжевельника казацкого. Кроме того, трансформационные превращения (+)-сабинола и *R*-терпинен-4-ола расширили общие знания по химическим свойствам моно- и бициклических монотерпенов с гидроксильными и алкенильными функциональными группами. Структура диола на основе сабинановой бициклической системы, охарактеризованного методом рентгеноструктурного анализа, зарегистрирована в Кембриджском банке структурных данных.

Практическая значимость работы бесспорна. Она, прежде всего, направлена на решение важной прикладной задачи – использование возобновляемого растительного сырья, созданию на основе новых синтезированных соединений на основе монотерпеноидов практически значимых препаратов для медицины и сельского хозяйства.

6. Подтверждение достаточной полноты публикации основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

По результатам диссертации опубликованы 9 работ, из них 2 статьи в международных изданиях, имеющих ненулевой импакт-фактор по данным базы научных журналов Scopus (Q3) и Web of Science (Q2); 3 статьи в журналах, входящих в список рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК и 4 тезиса в материалах международных и республиканских конференций. В публикациях достаточно полно отражены основные положения, результаты, выводы и заключения диссертационной работы.

7. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, полученные результаты и выводы характеризуются внутренним единством. Вместе с тем к рецензируемой работе имеется ряд замечаний и предложений:

1) Тестирование биологических видов активностей проводилось с образцами впервые синтезированных производных сабинола (131), (132) и (146) в рамках данной исследовательской работы. Работа намного выиграла бы, если в биоскрининг было вовлечено большее число синтезированных веществ;

2) В тексте диссертации имеются стилистические погрешности и орфографические опечатки.

Высказанные замечания носят рекомендательный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

8. Соответствие диссертации предъявляемым требованиям раздела 2 «Правил присуждения ученых степеней» Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН РК

Объем приведенного теоретического материала, результаты экспериментальных данных, обоснованных теоретически, а также доказанных с применением современных физико-химических методов анализа, дают основание квалифицировать диссертационную работу Ташенова Ерболата Ордабековича как научный труд, внесший крупный вклад в соответствующей области органической и биоорганической химии и отвечает требованиям «Правил присуждения ученых степеней» Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН Республики Казахстан, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени PhD по специальности 6D060600 – «Химия» за решение актуальной и приоритетной научной задачи направленной на получение новых биологически активных веществ на основе монотерпеноидов, разработке доступных методов их синтеза, исследованию биологической и каталитической активности синтезированных веществ.

**Официальный рецензент, академик
НАН РК, д.х.н., профессор,
заведующий лабораторией химии
синтетических и природных
лекарственных веществ АО «Институт
химических наук им. А.Б. Бектурова»**

Пралиев К.Д.



Қолын
Подпись *Пралиев К.Д.*
қуәландырамын ұдәстөверяю
ХГИ АҚ кеңсе бастығы
Зав. канцелярией АО ИХН