

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Семеновой Марии Дмитриевны «Синтез новых гетероциклических соединений на основе пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Изучение химических превращений доступных природных соединений является научной основой создания эффективных процессов тонкого органического синтеза на основе российской возобновляемой сырьевой базы. Пентациклические тритерпеноиды, содержащиеся в значительных количествах в широко распространенных на территории России древесных и травянистых растениях, обладают выраженной биологической активностью и являются перспективными исходными соединениями для разработки фармацевтических агентов с прогнозируемыми свойствами. Учитывая это, исследование методов химической модификации урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот, направленных на введение в их структуру фармакофорных групп, является актуальной задачей.

Работа М.Д. Семеновой «Синтез новых гетероциклических соединений на основе пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда» представляет собой систематическое исследование химических превращений доступных тритерпеноидов, в результате которого разработаны новые методы синтеза азотсодержащих гетероциклических производных урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот, которые были применены для синтеза библиотек ранее неизвестных терпеновых производных с различными комбинациями фармакофорных групп.

Диссертационная работа М.Д. Семеновой изложена на 203 страницах машинописного текста, содержит 74 схемы, 6 рисунков, 12 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (206 наименований).

Литературный обзор занимает менее четверти объема работы и состоит из трех разделов. В обзоре диссертантом проведена оценка современного состояния исследований по использованию реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и кросс-сочетания – реакций Сузуки, Стилле, Соногаширы - для модификаций пентациклических тритерпеноидов. Проанализированы условия синтеза ключевых интермедиатов - производных бетулиновой, урсоловой и олеоноловой кислот, содержащих функциональные группы с синтетическим потенциалом для введения ряда фармакофоров. Приведенные в

обзоре пути синтеза целевых соединений проанализированы с точки зрения их эффективности и величин выхода целевых продуктов. Выводы, сделанные на основании обзора литературы, подтверждают актуальность направления исследований и определяют малоизученные области, в которых и проведены работы, представленные в диссертации и заключающиеся в изучении превращений урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот, направленные на разработку методов введения в их структуру азотсодержащих гетероциклических (замещенных оксадиазольных, триазольных и пиримидиновых) и бисгетероциклических заместителей. Рассмотренные литературные источники представляют собой как отечественные, так и зарубежные публикации, в том числе, работы, выполненные в России и опубликованные в иностранных журналах, что дополнительно свидетельствует об актуальности диссертационной работы М.Д. Семеновой.

Во второй главе изложены основные результаты исследования превращений урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот с получением их N-гетероциклических производных, а также изучение биоактивности полученных соединений. Представление результатов сопровождается схемами и таблицами.

В результате выполнения работы изучены методы получения гидразидов и тиосемикарбазидов урсоловой кислоты и использования их в качестве ключевых полупродуктов для модификации урсоловой кислоты гетероциклическими фрагментами. Подобраны условия реакций, при которых целевые соединения получены с хорошими и высокими выходами. Разработаны способы селективной функционализации новых производных урсоловой кислоты по гетероциклическому фрагменту, не затрагивающие тритерпеновый остов, основанные на аминометилировании, S-алкилировании, сульфоксидировании с получением как сульфонов, так и сульфоксидов, а также нуклеофильном замещении метилсульфонильной группы.

Изучены синтетические возможности Cu-катализируемого 1,3-циклоприсоединения для получения бис-гетероциклических производных бетулоновой, бетулиновой и урсоловой кислот. Разработаны методы получения бис-гетероциклических производных тритерпенов с 1,2,3-триазольным и 1,3,4-оксадиазольным или 1,2,5-оксадиазольным фрагментом.

Исследование превращений бетулоновой кислоты с использованием реакций кросс-сочетания привело к разработке эффективных синтетических схем для получения алкинилкетонов лупановых тритерпеноидов. Последние были изучены в качестве объектов дальнейшей модификации фармакофорными фрагментами, в результате чего с высокими выходами синтезирован ряд конъюгатов бетулоновой кислоты с арилпиримидинами.

Результаты исследований автора, представленные во второй главе и в экспериментальной части, соответствуют поставленной цели работы. В экспериментальной части приведено описание методов синтеза новых тритерпеноидов и их физико-химические характеристики. В Приложении 1 к диссертации изложены методы проведения биологических экспериментов. Большой объем экспериментальной работы, а также трактовка данных, полученных в ходе исследования, свидетельствуют о высокой квалификации диссертанта. Выводы четко сформулированы и основаны на результатах работы. Достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов обеспечена использованием современных методов идентификации и анализа структуры органических соединений.

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых знаний в области химии тритерпенов, в частности, новых данных по функционализации урсановых тритерпеноидов азотсодержащими гетероциклическими заместителями. Практическая значимость работы состоит в создании химических библиотек ранее неизвестных производных тритерпенов, содержащих различные комбинации фармакофоров и обладающих значительным потенциалом для создания новых фармацевтических агентов. По результатам работы оформлено два патента РФ.

Работа М.Д. Семеновой представляет собой завершенное научное исследование. По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых международных журналах и 2 патента, результаты исследований были представлены на 6 всероссийских и международных конференциях. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

В работе отсутствуют принципиальные ошибки и недостатки, снижающие ее научный уровень. В качестве замечаний можно отметить:

1. Автором разработаны методы окисления тиольной группы оксадиазольных и оксатриазольных производных урсоловой кислоты с получением сульфоксидов и сульфонов. Почему сульфоксиды были получены только из части синтезированных автором сульфидов, тогда как сульфоны были получены из всей линейки тиоэфиров?
2. В экспериментальной части при описании методов синтеза соединений на страницах 103, 106, 121, 156, не указано, очищают ли остаток после упаривания, или он используется без дополнительной очистки.
3. Расшифровки аббревиатур из раздела 2.9, такие как: GI₅₀, MTT, SI, ПВА, ИО даны только в тексте и не указаны в списке сокращений.

Указанные замечания носят частный характер и не снижают ценности и значимости выполненного исследования. В целом диссертация Семеновой Марии Дмитриевны

является научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача разработки новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклических производных тритерпеноидов, имеющая существенное значение для развития химии терпенов и разработки новых фармацевтических агентов.

Таким образом, работа «Синтез новых гетероциклических соединений на основе пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда» отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, пункт 9 (Положение утверждено Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года), а ее автор, Семенова Мария Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Хлебникова Татьяна Борисовна, кандидат химических наук (специальность 1.4.3.(02.00.03) – Органическая химия), ведущий научный сотрудник Отдела тонкого органического синтеза Института катализа СО РАН.

e-mail: khleb@catalysis.ru; тел.: +7 (383) 326 95 58

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук»; Пр-т Академика Лаврентьева 5, Новосибирск, Россия, 630090; тел.: +7 (383) 330 80 56; E-mail: bic@catalysis.ru; <https://www.catalysis.ru>

К.Х.Н.

Т.Б. Хлебникова

19 сентября 2021 г.

Подпись Т.Б. Хлебниковой заверяю

Ученый секретарь Института катализа СО РАН

К. Х. Н.



М.О. Казаков