

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.

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день в Российской Федерации ощущается критическая необходимость в разработке новых недорогих и эффективных лекарственных средств для лечения многих бактериальных и вирусных заболеваний. Особенно это проявилось в период экономических санкций против РФ и возросшей необходимости импортозамещения. Решать эту проблему можно с помощью природных пентациклических тритерпеноидов, обладающих большим разнообразием биологической активности, которая удачно сочетается с их доступностью и низкой токсичностью. Однако, относительно низкий потенциал биологического действия нативных тритерпеноидов, плохая растворимость в воде и недостаточная биодоступность из желудочно-кишечного тракта создают серьезные проблемы для продвижения этих соединений в клиническую практику. В этом плане теоретический и практический интерес представляют производные тритерпеновых (урсоловой, бетулиновой и бетулоновой) кислот ввиду их высокой реакционной способности за счет наличия легко трансформируемых функциональных групп (C(3)-ОН, C(28)ООН) направленным введением фармакофорных групп и гетероциклических фрагментов в качестве заместителей.

Поэтому исследование, цель которого – разработка эффективных методов направленной модификации пентациклических тритерпеноидов – урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот с введением азотсодержащих гетероциклических (замещенных оксадиазольных, триазольных и

пиримидиновых) и *бис*-гетероциклических заместителей, является, несомненно, важным, актуальным и востребованным.

Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 «Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения» (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 и V.48.1.5) и при поддержке грантов РФФИ (№ 18-53-76001 ЭРА и 20-33-90237-Аспиранты).

Характеристика диссертации. Диссертационная работа изложена на 202 страницах, содержит 73 схемы, 6 рисунков и 12 таблиц и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и заключения, списка цитируемой литературы из 206 наименований.

Во введении кратко сформулированы актуальность, цели и задачи исследования, отражена научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы, посвященный модификациям тритерпеновых кислот с введением гетероциклических фрагментов посредством реакции Сузуки-Мияуры, Стилле, Соногаширы и 1,3-циклоприсоединения, написан грамотно и квалифицированно, легко читается. В нём на основании литературных данных сделан вывод, что доступные пентациклические тритерпеноиды являются перспективным исходным материалом для проведения направленных модификаций. И то, что С-2 замещенные триазольные производные пентациклических тритерпеноидов и С-20(29)-триазольные производные лупановых тритерпеноидов являются малоизученными, а потенциал реакций кросс-сочетания и CuAAC в химии тритерпеноидов далеко не исчерпан, определило цель исследований.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов и является логическим продолжением обзора литературы. Она полностью отражает весь ход проделанной работы и выводы по диссертации.

Экспериментальная часть демонстрирует методы, предпринятые для выполнения поставленной цели. Даны физико-химические и спектральные характеристики полученных продуктов. Все результаты представлены в удобной для восприятия форме. Особо отмечаю присутствие в этой части работы наряду с названиями синтезированных производных по номенклатуре ИЮПАК их формул, что существенно облегчает восприятие материала. Постановка эксперимента и трактовка полученных данных подтверждают высокую научную эрудицию диссертанта и его высокий профессионализм, как в экспериментальном, так и теоретическом плане.

Следует отметить как несомненное достоинство работы корректное исполнение структурных исследований, указывающих на высокую квалификацию соискателя в области физико-химических исследований органических соединений. Применение и умелое использование широкого набора физико-химических методов анализа (ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия с привлечением $^1\text{H}^1\text{H}$ COSY, NOESY, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC экспериментов и масс-спектрометрия) определяет необходимый набор характеристик синтезированных соединений, что, безусловно, свидетельствует о высокой степени достоверности и обоснованности научных положений и выводов диссертационного исследования.

В списке использованной литературы достаточно представлены работы как российских, так и зарубежных ученых, причем более 70% их опубликовано за последние 10 лет.

Научная новизна. К числу главных достоинств комплексного диссертационного исследования, отражающих наиболее важные теоретические и практические результаты и имеющие важное значение для развития органической и медицинской химии следует отнести следующие:

1. Синтезированы гидразидные и ацилтиосемикарбазидные

производные урсоловой кислоты и ее ацетата, предложены методы получения гетероциклических производных урсоловой кислоты с фрагментами 1,3,4-оксадиазола и 1,2,4-триазола.

2. Показана возможность селективного S-алкилирования 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов урсоловой кислоты, подобраны условия окисления полученных тиоэфиров до соответствующих сульфонов.

3. Нуклеофильным замещением метилсульфонильной группы в тритерпеноидных 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолах синтезированы производные урсоловой кислоты с 2-диалкиламино- или 2-гидрокси-заместителями в гетероциклическом фрагменте.

4. Показано, что аминометилирование урсановых гибридов с 1,3,4-оксадиазол- и 1,2,4-триазолтионами протекает гладко с образованием новых потенциально биологически активных производных пентациклических тритерпеноидов, содержащих 3-морфолинометил-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазольный или 2-морфолинометил-3-тиоксо-1,2,4-триазольный заместители.

5. Изучены условия CuAAC реакций пропаргильных эфиров урсанового и лупанового ряда в положения С-28 и С3 тритерпенового остова с 2-азидометил-1,3,4-оксадиазол-5-арилами и 3-(азидометил)-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом. Предложены условия проведения CuAAC реакции 3 β -(4-оксо-4-(проп-2-инилокси)бутаноилокси)урсоловой кислоты с азидометилпроизводными 1,3,4- или 1,2,5-оксадиазол-2-оксида. Получены новые бис-гетероциклические производные тритерпеновых кислот с 1,3,4-оксадиазольным или 1,2,5-оксадиазольным и 1,2,3-триазольным фрагментом.

6. Посредством реакции Соногаширы селективно получены производные бетулоновой кислоты с терминальной тройной связью, изучена реакция кросс-сочетания терминальных алкинов бетулоновой кислоты с образованием α,β -ацетиленовых кетонов. Впервые получены и охарактеризованы гибридные соединения, содержащие в структуре

фармакофорные фрагменты амида бетулоновой кислоты и арилпиримидина.

Теоретическая и практическая значимость.

Получены новые экспериментальные данные по превращениям гидразидов урсанового ряда, что открывает новые возможности селективного введения функционализированных гетероциклических заместителей в структуру тритерпеноидов. Обнаружены закономерности и особенности селективно протекающих реакций кросс-сочетания 4-иодфенил- и 4-иодфенэтилзамещенных производных амида бетулоновой кислоты до соответствующих α,β -ацетиленовых кетонов, что открывают новые возможности получения гетероциклических производных тритерпеноидов.

Широкое варьирование заместителей в субстратах и реагентах привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного изучения биологической активности выявлены соединения, обладающие противовоспалительной активностью, и получены данные о влиянии структурных особенностей в пиримидиновом фрагменте на селективность действия. По результатам изучения цитотоксичности гетероциклических производных тритерпеноидов урсанового и лупанового ряда в отношении опухолевых клеток человека выявлены перспективные для дальнейшего исследования селективные цитотоксические агенты.

В целом, содержание диссертации соответствует цели работы. Она представляется как **завершенное** научное исследование, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, в ней практически отсутствуют опечатки и орфографические ошибки.

По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. Сокращение KHMDS означает не триметилсилиламид калия бис(триметилсилил)амид калия или гексаметилдисилазид калия.
2. Соединение **43** это не аллобетулин, а его 12,13-дегидроаналог.

3. На стр. 28 реагент TBТУ (92) и на стр. 100 IBX представлены английскими буквами, в то время как другие реагенты написаны русскими буквами.

4. В схеме 67 номера соединений должны быть не 348 и 349, а 335 и 337.

5. В списке литературы названия журналов представлены по-разному: то с использованием принятых сокращений, то полностью название.

Высказанные вопросы и замечания не затрагивают сути работы, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают мою общую высокую оценку представленного научного исследования. На основании проведенного анализа и рассмотрения по существу полученных соискателем результатов, считаю, что исследование Семеновой М.Д. является **научно-квалификационной работой, в которой были решены задачи по разработке** методов синтеза гетероциклических соединений на основе пентациклических тритерпеноидов (урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот), обеспечивших направленное введение 2-аминоалкил-1,3,4-оксадиазола, 2-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-тионов или 3-меркапто-1,2,4-триазолов, бис-гетероциклов (1,2,5-оксадиазолилметил-1,2,3-триазольного и 1,3,4-оксадиазолилметил-1,2,3-триазольного), а также алкинильных, иноновых и арилпиримидиновых заместителей в молекулу. Работа вносит существенный вклад в развитие методов селективных модификаций тритерпеноидов.

Работа находится в соответствии с п. 1 «Выделение и очистка новых соединений» п. 3 – «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»; п. 7 – «Выявление закономерностей типа структура-свойство» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации (№ 842 от 24 сентября 2013 г., в редакции постановлений Правительства РФ № 335 «О

внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации Семенова Мария Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник

лаборатории биорегуляторов насекомых,

Уфимский институт химии –

обособленного структурного подразделения

ФГБНУ Уфимского Федерального исследовательского центра РАН

(УФИХ УФИЦ РАН)

д.х.н. (02.00.03 – Органическая химия), доцент



/ М.П. Яковлева

450054, Башкортостан, г. Уфа, Проспект Октября, д. 71

Рабочий телефон: 8 (347) 235-58-01; e-mail: insect@anrb.ru

14 сентября 2022 г.

Подпись д.х.н., доцента, ведущего научного сотрудника

лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН

Яковлевой М.П. заверяю:

Ученый секретарь УФИХ УФИЦ РАН

д.х.н., проф.

14 сентября 2022 г.



/ Ф.А. Гималова