

Отзыв

на автореферат диссертации Семеновой Марии Дмитриевны «Синтез новых гетероциклических соединений на основе пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

В диссертационной работе поставлена и решена задача по разработке эффективных методов синтеза производных пентациклических тритерпеноидов (урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот), содержащих различные азотсодержащие гетероциклические и бис-гетероциклические заместители, а также изучению физико-химических свойств и биологической активности впервые синтезированных соединений.

Тема диссертации является актуальной, поскольку синтез новых производных в ряду пентациклических тритерпеноидов и их структурно-функциональный анализ направлены в конечном итоге на создание эффективных лекарственных средств, предназначенных для лечения различных заболеваний. Соединения этого класса проявляют широкий спектр биологической активности (антиоксидантные, антипротозойные, антимикробные, противовоспалительные, противоопухолевые и др. свойства), однако относительно низкий потенциал их биологического действия, плохая растворимость в воде и недостаточная биодоступность являются ограничивающими факторами для использования их в клинической практике.

Ознакомление с авторефератом диссертации оставляет, в целом, очень благоприятное впечатление. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне с получением результатов, имеющих как научную, так и практическую значимость.

Прежде всего, следует отметить, что работа внесла существенный вклад в развитие методологии химии пентациклических тритерпеноидов, а именно, изучены возможности функционализации урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот по положению С-28 с введением в структуру оксадиазольных, триазольных и пиримидиновых заместителей; предложены региоселективные методы синтеза бис-гетероциклических производных урсоловой и бетулиновой кислот посредством CuAAC-реакции; обнаружены закономерности и особенности реакций кросс-сочетания 4-иодфенил- и 4-иодфенэтил- замещенных производных амида бетулоновой кислоты, позволившие селективно синтезировать соответствующие α,β -ацетиленовые кетоны.

Научная значимость работы прослеживается в том, что получены ранее неизвестные данные:

- о подходах к синтезу тритерпеноидных производных 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов, 3-меркапто-1,2,4-триазолов и 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазолов с использованием гидразинов и ацилтиосемикарбазидов урсанового типа;
- о селективности реакции S-алкилирования 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов – производных урсоловой кислоты, с последующим окислением полученных тиоэфиров до соответствующих сульфонов;
- об особенностях CuAAC-реакций пропаргильных эфиров урсанового и лупанового ряда в положениях С-28 и С-3 тритерпенового остова с 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом или 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадиазолами;
- об эффективных методах синтеза гибридных соединений, содержащих в структуре фармакофорные фрагменты амида бетулоновой кислоты и арилпиримидина.

Практическая значимость данной диссертационной работы находит отражение в создании химических библиотек ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности; обнаружении новых производных, проявивших в исследованиях *in vitro* противовоспалительную активность, а также высокую ингибирующую активность и селективность в отношении клеточной линии рака молочной железы MCF-7.

По результатам работы опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, тезисы 6 докладов, получено два патента РФ, что свидетельствует о широкой апробации результатов диссертационной работы в научной печати, а также подтверждает практическую значимость полученных результатов.

По теме диссертационного исследования имеется вопрос, носящий информативный характер: почему разрабатывали методы получения производных тритерпеновых кислот, содержащих именно оксадиазольные, триазольные и пиримидиновые фрагменты? Имеются ли научные данные о влиянии используемых в работе азотсодержащих гетероциклических и бис-гетероциклических заместителей на биодоступность и токсичность биологически активных молекул?

На основании выше изложенного считаем, что диссертационная работа Семеновой М.Д. по своей актуальности, уровню новизны и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по искомой специальности.

Ведущий научный сотрудник научно-производственного центра «ХимФармСинтез»
Института биоорганической химии НАН Беларуси,
кандидат химических наук

Т.С. Божок

Зам. директора Института биоорганической химии НАН Беларуси, начальник научно-производственного центра «ХимФармСинтез»,
доктор химических наук, чл.-корр.

Е.Н. Калиниченко

06.09.2022 г.

*Подписи Т.С. Божок и Е.Н. Калиниченко
удостоверяю.*



Ведущий специалист по кадрам

А.И. Приёмко