«УТВЕРЖДАЮ»
Директор «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук
(«ИТХ УрО РАН»),
чл.-корр. РАН В.Н. Стрельников

«13» сентября 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» − филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук 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.

Одной из важных проблем современной органической химии является разработка методов хемо- и стереоселективных превращений доступных полифункциональных органических субстратов. Возрастающая популярность применения в медицинской практике лекарственных препаратов на основе растительных веществ обусловлена широким спектром фармакологического действия данных соединений и возможностью их длительного применения в терапии на фоне полного отсутствия или минимальных побочных эффектов. Вместе с тем, низкая растворимость и неблагоприятные параметры метаболизма некоторых ценных растительных веществ препятствуют их активному терапевтическому использованию. В связи с этим актуальной задачей является получение на основе доступных растительных веществ новых соединений с высокой специфической физиологической активностью и улучшенными фармакокинетическими параметрами. Одним из перспективных путей создания оригинальных фармакологически активных агентов является химическая модификация соединений растительного происхождения путем их синтетических трансформаций.

Актуальность представленной М.Д. Семеновой диссертационной работы очевидна, так как предлагаемая химическая модификация доступных пентациклических тритерпеноидов – бетулоновой, бетулиновой и урсоловой кислот, обладающих противоопухолевой, противовоспалительной и противовирусной активностями, существенно повышает возможности их использования в качестве предшественников новых селективных биологически активных соединений. Работа М.Д. Семеновой выполнялась в соответствии с планами НИР НИОХ СО РАН, при поддержке грантов РФФИ, что также подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов работы, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Текст работы изложен на 202 страницах машинописного текста, содержит 73 схемы, 6 рисунков и 12 таблиц. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 206 работ. Приложение включает описание экспериментальных методик по исследованию цитотоксичности и противовоспалительной активности синтезированных соединений.

Литературный обзор на тему «Реакции кросс-сочетания и 1,3-циклоприсоединения с участием производных лупановых и урсановых тритерпеноидов» (46 стр.) логично предваряет само диссертационное исследование в плане анализа ранее выполненных модификаций производных указанных пентациклических тритерпеноидов в условиях реакций кросс-сочетания с акцентом на реакции азид-алкинового циклоприсоединения (главным образом, CuAAC-методологии) как алкинильных производных пентациклических тритерпеноидов с азидами различного строения, так и тритерпеноидных азидов с алкинами. Хорошим литературным языком в обзоре анализируются результаты 104 научных статей, из которых 45 работ опубликовано за последние 5 лет.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из четырех органично взаимосвязанных разделов. Первый раздел (п.п. 2.2-2.5) представляет исследования автора по синтезу и превращениям гетероциклических производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазола, 2-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-тионов или 3-меркапто-1,2,4-триазолов. Важным результатом этой части работы является разработка условий селективного *S*-алкилирования 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов – производных урсоловой кислоты, проведение химических модификаций по серосодержащему заместителю и гетероциклическим фрагментам. Выполненные превращения позволили осуществить синтез библиотеки новых тритерпеноидных

производных для последующего изучения биологической активности.

Во втором разделе диссертантом (п. 2.6) изучена возможность получения бис-гетероциклических производных бетулиновой и урсоловой кислот посредством CuAAC-реакции их С-28- и С-3-алкинильных производных с 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом или 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадиазолами. Автором выполнен тщательный подбор условий CuAAC реакции. Успеху данного фрагмента исследования предшествовал синтез целого ряда производных пентациклических тритерпеноидов, содержащих концевые ацетиленовые фрагменты.

Синтетически важный результат исследования представлен в третьем разделе (п.п. 2.7-2.8). Это, безусловно, способ получения α,β-ацетиленовых кетонов на основе производных бетулоновой кислоты. Рационально выглядит использование в качестве исходных соединений амидов бетулоновой кислоты. Диссертантом установлена селективность реакций кросс-сочетания терпеноидных иодаренов с триметилсилилацетиленом и терпеноидных терминальных ацетиленов с хлорангидридами бензойных кислот. Целевые соединения в каждом случае были выделены с высоким выходом. Полученные терпеноидные алкинилкетоны успешно вводили в реакции конденсации с амидинами.

В четвертом разделе (п. 2.9) приведены результаты изучения биологической активности синтезированных соединений. Следует подчеркнуть, что данные, полученные биологами и биохимиками, позволяют не только провести анализ взаимосвязи структура-активность, но также придают логическую завершенность проведенному исследованию и свидетельствуют о его практической значимости.

Следует отметить грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (ЯМР ^{1}H и ^{13}C, корреляционные спектры, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия), что обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов. Диссертация и автореферат написаны хорошим и грамотным научным языком, аккуратно оформлены и содержат мало опечаток.

Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученные в диссертации данные о реакционной способности бетулиновой, бетулоновой, урсоловой кислот и их производных позволяют прогнозировать химическое поведение такого рода полифункциональных соединений и расширяют возможности направленного синтеза фармакологически перспективных производных пентациклических тритерпеноидов.

Практическая ценность проведённого исследования связана с разработкой удобных методов синтеза гетероциклических и бис-гетероциклических производных тритерпеноидов. Полученные в работе данные об антипролиферативной и противовоспалительной активности новых соединений, представляют интерес при создании новых биологически значимых молекул.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Полученные в диссертационной работе результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Уфимском Институте химии УФИЦ РАН (Уфа), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск) и других организациях науки и высшего образования.

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями 5 научных статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ (все включены в базу данных Web of Science и Scopus). Результаты исследования представлены в 6 тезисах докладов на профильных конференциях. Практическая значимость исследования отражена в двух патентах. Опубликованные статьи, патенты и представление полученных результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

Поводов для принципиальной критики работа М.Д. Семеновой не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. Учитывая высокие выходы продуктов реакции кросс-сочетания иодаренов на основе амидов бетулоновой кислоты с триметилсилилацетиленом, их десилилирования, последующего кросс-сочетания терминальных терпеноидных алкинов с хлорангидридами карбоновых кислот и конденсации образованных алкинилкетонов с амидинами, вполне успешной выглядит возможность проведения последовательного однореакторного варианта синтеза гетероциклических производных тритерпеноидов. К сожалению, в работе нет информации о том, предпринимались ли автором такие попытки.

2. Обращает на себя внимание детальное описание спектров, включая полное отнесение сигналов в спектрах ^{13}C ЯМР. Но для ряда синтезированных соединений отсутствуют данные удельного вращения (297, 298, 300-307, 311-313, 315, 319а-г, 320а-в,

321а-е, 322а-г, 324а-ж, 325а-г, 326-329, 332-334, 336, 338, 340, 345-351 и 353). Для некоторых соединений (297, 298, 358, 359, 361а-в, 362а,б) не указаны температуры плавления новых соединений.

3. В приведенном обширном списке литературы (206 наименований) встречаются некоторые неточности в оформлении:

- стр. 187, в ссылках номер 68, 71 и 73 отсутствует номер публикации;
- стр. 188, в ссылке номер 78 отсутствуют номер тома и стр. (26(2):1129-1139);
- стр. 195, в ссылке номер 153 отсутствует название журнала J. Heterocycl. Chem. 32 (1995) 3, 811-813.

4. В тексте диссертации и автореферата в разделе "Степень достоверности" метод ИК спектроскопии следовало бы перенести перед или после указания ЯМР исследований и их описания.

Указанные замечания носят преимущественно редакционный характер, не затрагивают сути работы, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

Заключение.

Диссертация Семеновой Марии Дмитриевны «Синтез новых гетероциклических соединений на основе пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда» соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия (прежний код специальности – 02.00.03) в направлении исследований: п. 1 – Выделение и очистка новых соединений; п. 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п. 7. – Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Исследование М.Д. Семеновой представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая является заметным вкладом в решение актуальной научно-практической задачи – создание новых синтетических методов модификации пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда (производных бетулоновой, бетулиновой и урсоловой кислот). Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а её автор, Семенова Мария Дмитриевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании Ученого совета «ИТХ УрО РАН» (протокол № 5 от «12» сентября 2022 г., присутствовали _12_членов Ученого совета

«ИТХ УрО РАН»).

Гришко Виктория Викторовна,

кандидат хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент, заведующая лабораторией биологически активных соединений «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»), E-mail: grishvic@gmail.com;

тел.: +7 (342)237-82-65

Я, Гришко Виктория Викторовна,
согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.01, и их дальнейшую обработку.

Подпись: «13 сентября 2022 г.

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)

Адрес: Российская Федерация, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королёва, 3.

Тел.: +7 (342)237-82-72

E-mail: info@itcras.ru

Подпись Гришко В.В. заверяю:
учёный секретарь ИТХ УрО РАН
канд. хим. наук

_____ / Г.В. Чернова/
«13» сентября 2022 г.