

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск

07 октября 2022 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Семеновой Марией Дмитриевной на тему: «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.

Научный руководитель: д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна

Официальные оппоненты:

Яковлева Марина Петровна, доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), г. Уфа.

Хлебникова Татьяна Борисовна, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник отдела тонкого органического синтеза ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН», г. Новосибирск.

Ведущая организация: Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ИТХ УрО РАН), г. Пермь.

На заседании присутствовали 17 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., Член совета	01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
17. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Переходим ко второму пункту нашей сегодняшней повестки. Это защита диссертации на соискание степени кандидата химических наук? Сотрудницы нашего института Семеновой Марии Дмитриевны. Предоставляю слово Ольге Анатольевне.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Я познакомлю вас со списком документов, которые имеются в личном деле. Заявление в диссертационный совет подано 4 июля 2022 года. В деле имеются копия диплома специалиста Новосибирского Государственного Педагогического Университета по специальности «Фундаментальная и прикладная химия», справка о сдаче кандидатских экзаменов, список научных трудов, отзыв научного руководителя, заключение организации, в которой выполнялась диссертация, отзыв ведущей организации, имеются два отзыва оппонентов и семь отзывов на автореферат. Все необходимые документы имеются, и можно начинать.

Семенова Мария Дмитриевна: Добрый день, уважаемые коллеги. Моя диссертационная работа посвящена синтезу новых гетероциклических соединений на основе пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда.

Природные тритерпеновые кислоты, например бетулоновая, бетулиновая, урсоловая, доступны к получению из растительного сырья, проявляют нативную биологическую активность и активно используются в качестве исходных синтонов для новых фармакологически активных соединений. В литературном обзоре приведены многочисленные примеры модификации тритерпеновых кислот с введением 1,2,3-триазольного фрагмента, позволяющие получать соединения с противоопухолевой, противовирусной (анти-ВИЧ) и другими видами активности.

Также представляет интерес получение фармакологически активных противовирусных, противоопухолевых и противогрибковых соединений с фрагментами серосодержащих азолов и сульфонов, притом важно заметить, что известные работы сосредоточены преимущественно на получении низкомолекулярных соединений.

Исходя из этого, целью работы является модификация тритерпеновых кислот с введением пятичленных и шестичленных азотсодержащих гетероциклических заместителей.

В соответствии с целью работы, нами поставлены следующие задачи:

- получить и модифицировать серо- и аминзамещенные оксадиазольные и триазольные производные урсоловой кислоты;
- провести реакцию 1,3-циклоприсоединения тритерпеновых алкинов с гетероциклическими азидами;
- разработать методы синтеза алкинилкетонов лупановых тритерпеноидов на основе 4-иодфенилкарбоксамида или 4-иодфенилкарбоксамида бетулоновой кислоты;

- изучить способы получения конъюгатов лупановых тритерпеноидов с арилпиримидинами;

- изучить связь структуры и биологической активности полученных соединений.

На первом этапе работы нами были получены серо- и аминзамещенные оксадиазольные и триазольные производные урсоловой кислоты и исследованы способы их модификации

Гидразиды мы использовали как исходные синтоны для синтеза гетероциклических производных. Гидразид 4 получен взаимодействием хлорангидрида с гидразином. Гидразид 5 получен алкилированием урсоловой кислоты этилхлорацетатом и гидразинолизом терминальной сложноэфирной группы, притом гидразинолиз сложноэфирной группы при C-28 невозможен из-за стерических препятствий.

На основе гидразидов 4, 5 были получены ацилтиосемикарбазиды 6, 7, являющиеся исходными синтонами для получения меркапто-триазолов и амино-оксадиазолов. Тиосемикарбазиды получены с препаративными выходами.

Гидразиды 4, 5 введены в реакцию с сероуглеродом. В основной среде образуется дитиокарбамат, который циклизуется в меркаптооксадиазол при подкислении.

При обработке тиосемикарбазид 7 гидроксидом калия в кипящем этаноле нами был получен меркаптотриазол 10 с выходом 63%. Следует отметить, что при реакции тиосемикарбазид 6 в аналогичных условиях получен деацетилованный тиосемикарбазид 11, замыкание триазольного цикла не происходит вследствие стерических препятствий.

Амино-оксадиазолы 13, 14 получены из тиосемикарбазидов 6, 7 с высоким выходом под действием ацетата ртути в этаноле. Альтернативным, более безопасным реагентом, позволяющим получить аминооксадиазолы со сравнимыми выходами, является 2-иодоксибензойная кислота.

Для различных субстратов, нами были подобраны условия селективного S-алкилирования и получен с хорошим выходом ряд тиоэфиров.

На примере 2-тиометил-1,3,4-оксадиазолов урсоловой кислоты 15, 17 нами были изучены условия окисления тиоэфиров до соответствующих сульфоксидов и сульфонов. Окисление проводили перманганатом калия, перекисью водорода в присутствии солей молибдена и вольфрама, и надбензойными кислотами.

Показано, что 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолы могут быть получены с высокими выходами при действии 7 эквивалентов мета-хлорнадбензойной кислоты в хлороформе. Сульфоксиды 25, 26 легко образуются под действием 1 экв мета-хлорнадбензойной кислоты.

Интересно отметить, что окисление протекает селективно, не затрагивая двойную связь урсоловой кислоты.

Используя условия, подобранные на примере тиометильных производных, мы получили ряд сульфоновых производных 21 а-в, 23 а-в. Следует отметить, что тиоалкильные

производные 1,2,4-триазолов подвергаются окислению легче, соответствующие сульфоны 24а-г получены при реакции с 4 экв мета-хлорнадбензойной кислоты.

Известно, что сульфоны способны взаимодействовать с N- и O-нуклеофилами. Используя 2-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазолы 20, 22, мы подобрали условия их взаимодействия с морфолином и пиперидином, что позволило получить дизамещенные аминоксадиазолы, которые затруднительно получить альтернативными путями.

Сульфоны могут быть преобразованы в соответствующие 2-гидрокси-1,3,4-оксадиазольные производные под действием щелочи, в мягких условиях: при комнатной температуре за полчаса. Важно отметить, что реакция протекает селективно, гидролиз C-3-ацетатной группы сульфона 20 не происходит.

Модификация гетероциклического фрагмента меркаптооксадиазолов и меркаптотриазола показана нами на примере реакции Манниха. Показано, что оксадиазолы 8, 9 и триазол 10 взаимодействуют с параформом и морфолином, с образованием соответствующих аминометильных производных.

Для получения бис-гетероциклических производных тритерпеновых кислот, нами была использована реакция 1,3-циклоприсоединения.

В качестве алкиновой компоненты нами были получены C-28 и C-3 замещенные терминальные алкины урсоловой и бетулиновой кислот.

В качестве азидной компоненты нами были использованы азиды с 1,3,4-оксадиазольным или 1,2,5-оксадиазольным фрагментом, притом 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид 40 получен впервые.

Пропаргильные эфиры бетулиновой, бетулоновой и урсоловой кислот 43, 44, 45 были получены нами по известным методикам. На примере пропаргильного эфира бетулиновой кислоты и азидного производного фуросана 40, мы подобрали условия 1,3-циклоприсоединения.

Нами показано, что реакция успешно протекает в присутствии сульфата меди, аскорбата натрия и триэтиламина. Полная конверсия достигнута в диметилформамиде, при незначительном нагреве. Далее, с использованием отработанным условий, мы получили ряд бис-гетероциклических производных бетулоновой и урсоловой кислот с хорошими выходами.

Полученные нами в качестве исходных синтонов терминальные алкины 35, 37 были введены в реакцию 1,3-циклоприсоединения в аналогичных условиях.

Некоторые полученные производные бетулиновой и урсоловой кислот с фуросановым фрагментом были ацилированы по положению 3 уксусным ангидридом, для исследования биологической активности.

Терминальный алкин 19ж, полученный при модификации серозамещенных 1,2,4-триазольных производных урсоловой кислоты, был введен в реакцию с азидоэтилацетатом, в

присутствии сульфата меди и аскорбата натрия. Таким образом, нами было получено бис-гетероциклическое производное 51.

Следует отметить, что пропаргилсукцинат урсоловой кислоты не вступает в реакцию с азидами в присутствии сульфата меди и аскорбата натрия. Нам удалось получить бис-гетероциклические производные алкина 38, используя в качестве катализатора бромид меди и диизопропилэтиламин. Реакция протекает со средними выходами при комнатной температуре в атмосфере азота.

Мы рассмотрели примеры получения гетероциклических соединений на примере циклизации гидразидов и тиосемикарбазидов, а также посредством 1,3-циклоприсоединения. На основе терминальных алкинов могут быть получены α,β – алкинилкетоны, которые так же являются перспективными синтонами для получения гетероциклических производных различной структуры.

В качестве исходных синтонов для получения алкинилкетонов, мы получили пара-иоданилид и пара-иодфенилаланиламид бетулоновой кислоты. Пара-иоданилид 54 получен по описанной в литературе методике, производное фенилаланина 55 получено с высоким выходом реакцией хлорангидрида бетулоновой кислоты с метиловым эфиром пара-иодаланина, в хлористом метиле.

Нами была исследована реакция Соногаширы арилиодидов 54, 55 с триметилсилилацетиленом, показано, что алкильные производные могут быть получены в классических условиях реакции Соногаширы с высоким выходом. При подборе условий десилилирования полученных производных 56, 58 мы использовали карбонат калия, и соли фтора, наилучшего выхода продуктов десилилирования удалось достичь при использовании тетрабутиламмония фтористого.

Полученные терминальные алкины 57, 59 были введены в реакцию кросс-сочетания с хлорангидридами карбоновых кислот. Нами показано, что алкинилкетоны 61, 62 могут быть получены с хорошими выходами в условиях реакции Соногаширы.

2,4,6-тризамещенные пиримидины могут быть получены реакцией α,β -алкинилкетонов с амидинами в основной среде. Мы варьировали основания и растворители, наибольшего выхода пиримидиновых производных удалось достичь при использовании карбоната калия и проведении реакции в ацетонитриле.

Получено с высокими выходами 9 производных пара-иоданилида бетулоновой кислоты. И 6 производных пара-иодфенилаланиламида бетулоновой кислоты.

Мы передали полученные соединения для исследования биологической активности в Лабораторию фармакологических исследований НИОХ СО РАН.

Исследована цитотоксичность серо- и аминзамещенных гетероциклических производных урсоловой кислоты и бис-гетероциклических производных тритерпеновых кислот. На слайде представлены структуры соединений, проявивших наибольшую

противоопухолевую активность и высокую селективность действия относительно линии MCF-7. Способ получения и данные о биологической активности защищены патентами.

Исследована противовоспалительная активность пиримидиновых производных бетулоновой кислоты. На слайде представлены структуры соединений, проявивших активность, сравнимую с активностью индометацина, на гистаминовой и конканавалиновой моделях воспаления.

1. В результате проделанной работы мы получили производные урсоловой кислоты с 2-тионо-1,3,4-оксадиазольным, 3-тионо-1,2,4-триазольным и 2-бензиламино-1,3,4-триазольным фрагментом, на основе гидразидов и ацилтиосемикарбазидов – производных урсоловой кислоты.

2. Исследованы подходы к модификации серозамещенных гетероциклических производных урсоловой кислоты, получен ряд тиоалкильных и алкилсульфоновых производных, осуществлена реакция 2-метилсульфонильных производных урсоловой кислоты с Н- и О-нуклеофилами, а также реакция Манниха.

3. Подобраны условия CuAAC реакций пропаргильных эфиров урсанового и лупанового ряда, присоединенных в положения при С-28 и С-3 тритерпенового остова, получены новые бис-азольные производные тритерпеновых кислот с 1,3,4- оксадиазольным или 1,2,5- оксадиазольным фрагментом и 1,2,3-триазольной линкерной группой.

4. Разработаны эффективные методы синтеза алкинилкетонов лупановых тритерпеноидов, включающих последовательность реакций кросс-сочетания 4-иодфенилкарбоксамида или 4-иодфенэтилкарбоксамида бетулоновой кислоты с триметилсилилацетиленом, десилилирования и кросс-сочетания терминальных алкинов с хлорангидридами бензойных кислот. Предложен метод синтеза конъюгатов карбоксамида бетулоновой кислоты с арилпиримидинами. Изучено действие различных оснований на выход продуктов реакции гетероциклизации.

5. Изучение противовоспалительной активности впервые синтезированных конъюгатов карбоксамида бетулоновой кислоты с 6-арилпиримидинами показало, что биологический эффект соединения значительно зависит от природы заместителя в положениях С-2,6 пиримидинового кольца и природы линкерной группы между фармакофорными фрагментами. В результате первичного тестирования цитотоксичности новых соединений выявлены перспективные селективные ингибиторы роста опухолевых клеток человека, в отношении клеточных линий рака груди и мелкоклеточного рака легкого.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Вопросы, пожалуйста. В микрофон.

Д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович: Девятнадцатый слайд, пожалуйста. Смотрите, у Вас наверху соединение. Там азот четырехвалентный.

Семенова Мария Дмитриевна: Стрелочка.

Д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович: Стрелочка, да.

Семенова Мария Дмитриевна: Это донорно-акцепторная связь. Плохо отображается.

Д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович: Я думал, Вы описались, но Вы сказали «стрелка», все в порядке.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Еще вопросы?

Д.б.н., проф. Сорокина Ирина Васильевна: Мария Дмитриевна, скажите, пожалуйста, относительно противовоспалительной активности Ваших агентов. Какие преимущества у этих структур, данного типа соединений, могут быть именно как у противовоспалительных препаратов, в сравнении с известными на рынке?

Семенова Мария Дмитриевна: Спасибо, Ирина Васильевна. Исследование противовоспалительной активности проводилось в сравнении с индометацином, и наши соединения обладают относительно индометацина, во-первых, значительно более низкой токсичностью, что позволяет убрать побочные эффекты, которые известны для индометацина и которые ограничивают область его применения, и при этом также достаточно активны.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Скажите, пожалуйста, активность, сразу вопрос, какую именно?

Семенова Мария Дмитриевна: Таблицы исследования всех биологических активностей вынесены в примечание, я могу перемотать.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: В каких дозах?

Семенова Мария Дмитриевна: Наши соединения исследовались в золе 50 мг\кг, индометацин в дозе 20 мг\кг. Это вызвано особенностями моделирования и это дозы, которые многократно рассчитаны в предыдущих экспериментах, то есть, это известная модель.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: А ED₅₀ Вы пытались считать??

Семенова Мария Дмитриевна: Более того, я выписала. Было проведено исследование ЛД₅₀ для индометацина...

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Нет, эффективные дозы. Чтобы сравнить активность Ваших соединений относительно индометацина.

Семенова Мария Дмитриевна: Это будет исследовано далее. Кстати, про преимущества наших пиримидиновых производных относительно индометацина. Было проведено исследование, и я специально выписала, что при внутрибрюшинном введении индометацина ЛД₅₀ составила 38 мг\кг, а для наших соединений она определена более 2000 мг\кг. По этой причине мы не брали индометацин в дозе 50 мг\кг.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Индометацин может работать в меньших дозах. А Вы смотрели на Ваши соединения, способны ли они вызывать поражения ЖКТ?

Семенова Мария Дмитриевна: Не способны.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Не вызывают?

Семенова Мария Дмитриевна: Более того, есть данные, что производные бетулоновой кислоты оказывают в том числе благотворное действие на ЖКТ.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Слайд назад, пожалуйста. Здесь индекс селективности по отношению к чему?

Семенова Мария Дмитриевна: Относительно доксорубина.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Нет, это не индекс селективности.

Семенова Мария Дмитриевна: А, простите. Исследование велось на раковых клетках, и в качестве неракового контроля использовались иммортализованные фибробласты человека.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: То есть, это по отношению к ним?

Семенова Мария Дмитриевна: Да. Действительно, было очень значительное отличие.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна: Двенадцатый слайд, пожалуйста. Скажите, пожалуйста, Мария Дмитриевна, как Вы отличали сульфоны от сульфоксидов?

Семенова Мария Дмитриевна: Они действительно очень хорошо отличаются по спектрам ЯМР.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна: Каким образом?

Семенова Мария Дмитриевна: Я могу пролистать до слайда и показать. Вот, сравнение сульфоксида 26б и соответствующего сульфона 23б. Поскольку сульфоксид существует в виде двух стереоизомеров, мы видим в спектре ЯМР два соответствующих сигнала. По углероду C-4' мы отлично видим разницу. Также отличаются химсдвиги протона при C-4' для сульфона и сульфоксида, пусть незначительно, но заметно.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Для разных трансформаций Вы использовали разные исходные соединения, почему?

Семенова Мария Дмитриевна: Здравствуйте. Потому что есть данные, что урсоловая кислота более эффективна в качестве противоопухолевого агента. Мы сосредоточили свое

внимание на урсоловой кислоте там, где получали противоопухолевые агенты, а производные бетулоновой кислоты, как известно, способны обладать противовоспалительной и гепатопротекторной активностью.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: У Вас были основания предполагать, что Ваши соединения будут обладать противоопухолевой или противовоспалительной активностью?

Семенова Мария Дмитриевна: Да. Потому что нам известно, что исходные соединения обладают такой активностью, плюс мы старались вводить в молекулу такие фрагменты, для которых известно, что их производные также способны проявлять такую активность. Таким образом, мы ожидали синергетического эффекта.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна: Подскажите, пожалуйста, когда Вы делаете синтез пиримидинов на основе бетулоновой кислоты. Слайд, пожалуйста. Например, да. Вот, последовательные стадии и получение пиримидина. Не легче было бы сначала собрать пиримидиновый фрагмент, а потом вводить его в молекулу, и какие преимущества в вашей стратегии синтеза?

Семенова Мария Дмитриевна: Спасибо. Да, мы действительно пытались сначала собрать пиримидиновый фрагмент, и затем ацилировать бетулоновой кислотой, но тут возникла проблема. Дело в том, что для простых производных реакция Соногаширы идет хуже, тройная связь нестабильна, не получается синтезировать алкинилкетон.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Значит, можно сказать, что тритерпеновый остов, Ваша молекула, является лучшим субстратом?

Семенова Мария Дмитриевна: Да, в некотором роде. Мы честно пытались получить такой алкинилкетон, но ничего хорошего не вышло.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: То есть, такой подход оправдан?

Семенова Мария Дмитриевна: Да. Несмотря на некоторые потери, на трудоемкость.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Спасибо. Еще вопросы?

Заместитель председателя ученого совета – д.х.н. Тихонов Алексей Яковлевич: Слайд двенадцать, еще уточнение по двенадцатому слайду. Вот Вы получаете сульфоны и сульфоксиды в одинаковых условиях реакции, при комнатной температуре, с выходами 95%. У Вас не было такого, что получали сульфоксид, а образовался сульфон?

Семенова Мария Дмитриевна: Если образуется смесь, есть возможность довести реакцию до сульфона. И, также, существует возможность остановить процесс точно на стадии сульфоксида.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: То есть, смесь сульфона и сульфоксида Вы не наблюдали?

Семенова Мария Дмитриевна: Нет. Судя по всему, наши сульфоны отличаются довольно низкой растворимостью, есть такое объяснение, почему потребовалось использовать семь эквивалентов. А при использовании одного эквивалента метаклорнадбензойной кислоты реакция останавливается на стадии сульфоксида, и сульфон мы не видим.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: И время реакции?

Семенова Мария Дмитриевна: Сутки.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: То есть, везде одинаково?

Семенова Мария Дмитриевна: Да, в один день поставили, в другой обработали.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Еще вопросы?

Д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович: У Вас, в общем, довольно большое количество соединений, содержащих оксадиазольный цикл. Это было так важно вводить, нельзя было ввести пиримидиновый цикл, или вообще что-то другое? Среди всех гетероциклов, почему именно этот? Почему ему столько внимания уделили? Он является таким важным с точки зрения биологической активности?

Семенова Мария Дмитриевна: Да, есть много публикаций по биологической активности производных 1,3,4-оксадиазолов. А поскольку большинство этих производных – простые ароматические соединения, мы решили попробовать сделать это с природными субстратами.

Д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович: И что, эти соединения превращаются в «антиприродные»?

Семенова Мария Дмитриевна: Нет... есть данные о производных 1,3,4-оксадиазолов более простой структуры, что они биологически активны, и мы решили соединить два биологически активных фрагмента. И пиримидины мы тоже получили.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна: Еще один вопрос, Мария Дмитриевна. Скажите, вот Вы работали с карбоксильной группой, которая у Вас стерически затруднена. Насколько с ней сложнее работать, чем с аналогичными карбонильными соединениями со стерически не затрудненной группой? Есть ли разница между урсоловой и бетулоновой кислотой?

Семенова Мария Дмитриевна: Между урсоловой и бетулиновой, бетулоновой кислотами разницы в работе почти нет. А работать со стерически затрудненной

карбоксильной группой мне очень понравилось. Потому что соединения стабильные, полный восторг.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Спасибо. Еще вопросы?

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич: Спасибо. Мария Дмитриевна, у меня маленький уточняющий, так что можете расслабиться, вопрос. Вот у Вас в выводах на слайде 35 пятый вывод начинается со слов «на базе». В это «на базе» я могу минимум три смысла вложить. Во-первых, это может означать, что Вас туда запустили, и Вы проводили испытания. Второе – база находится не в лаборатории, а где-то далеко, чтобы раковые клетки не могли на Вас напрыгнуть. И третье, наконец – исследования шли «на базе» той лаборатории, которая указана. Наконец, четвертое – этот оборот можно просто убрать.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич: Исследования велись сотрудниками Лаборатории Фармакологических исследований, теми средствами, которыми располагает лаборатория.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Если вопросов больше нет, спасибо, присядьте. Слово предоставляется научному руководителю.

Член диссертационного совета – д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна: Мария Дмитриевна появилась в нашей лаборатории, когда закончила Новосибирский Педагогический Университет. До этого она работала два года в другой лаборатории, ЛФАВ, под руководством Ольги Ивановны Яровой. Появившись у нас, [Мария Дмитриевна] подключилась к работе Сергея Александровича Попова, и мы успешно выполнили грант ЭРА_а. Мария Дмитриевна внесла в работу заметный вклад. Следующий грант получила уже Мария под свои исследования, это грант РФФИ «Аспиранты», и нужно сказать, что Мария обладает рядом нужных для ученого качеств. Она активно обсуждает все возникающие вопросы и даже те, которые, возможно, возникнут, для исследователя это ценное качество. Она хорошо обучаемая, самостоятельна, инициативна, и я, конечно, считаю, что она заслуживает присуждение степени кандидата химических наук.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Спасибо, Эльвира Эдуардовна. Слово предоставляется Ольге Анатольевне Лузиной для оглашения заключения.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна: Заключение организации, в которой выполнялась диссертация. Диссертация выполнялась в Новосибирском Институте Органической химии, в Лаборатории Медицинской химии. Мария Дмитриевна работала в нашем институте с 09 февраля 2016 года до 31 августа 2017 г. в должности лаборанта ЛФАВ. В октябре 2017 года принята на должность инженера 1

категории Технологического отдела НИОХ СО РАН, затем с февраля 2018 года переведена на должность инженера 1 категории Лаборатории медицинской химии, а с 01 октября 2018 года занимает должность младшего научного сотрудника в Лаборатории медицинской химии. Мария Дмитриевна в 2017 году окончила Новосибирский Государственный Педагогический Университет, Институт Естественных и социально-экономических наук по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия» (кафедра химии). В 2022 году окончила очную аспирантуру НИОХ СО РАН по направлению 04.06.01 «Химические науки». Удостоверение о сдаче государственных экзаменов выдано в 2022 году, тема научной работы утверждена на заседании ученого совета НИОХ СО РАН, протокол от 31 мая 2022 года. Отзыв рецензента, к.х.н., в.н.с. Отдела тонкого органического синтеза Института Катализа Хлебниковой Татьяны Борисовны - положительный. В ходе обсуждения установлено, что работа обладает актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза, обработка реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методом колоночной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты полученных соединений. Высокая достоверность полученных данных обеспечена тщательностью выполнения эксперимента и использованием современных физико-химических методов анализа структуры полученных соединений. Строение всех впервые синтезированных соединений доказано различными методами анализа, достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов лицензированными изданиями и апробацией на российских конференциях. Работа соответствует специальности «Органическая химия», по теме диссертационной работы опубликовано 5 статей в рецензируемых научных изданиях, опубликовано 2 патента РФ и представлено 6 докладов на российских и международных конференциях. Вклад соискателя в публикацию статей и доклад материалов тезисов в химической части является основным, в патентах диссертантом осуществлен синтез соединений. Представленные в работе результаты получены Марией Дмитриевной или при ее непосредственном участии, диссертантом осуществлен поиск, анализ и обобщение литературы по теме исследования, планирование и проведение синтетического эксперимента, разделение реакционных смесей, выделение новых соединений, а также структурная идентификация. Автором внесен существенный вклад в общее направление работы, соискатель осуществил подготовку химической части публикаций и представлял доклады по теме работы. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационного исследования. Мария Дмитриевна является исполнителем гранта РФФИ «Аспиранты» и являлась соисполнителем проекта РФФИ ЭРА_а. Диссертационная работа рекомендуется к защите на соискание научной степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия». Заключение было принято на заседании ученого

совета Отдела Медицинской Химии, присутствовало на заседании 46 человек, в том числе 27 кандидатов в 8 докторов наук. 46 - «за», 0 - «против», воздержавшихся нет. Подписано председателем семинара, заведующим Отделом Медицинской Химии, доктором химических наук, членом-корреспондентом РАН Салахутдиновым Н.Ф. Заключение заверено директором НИОХ СО РАН.

Отзыв ведущей организации. Ведущая организация - **Институт технической химии** Уральского отделения Российской академии наук – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ИТХ УрО РАН), г. Пермь.

Ведущая организация отмечает, что работа обладает актуальностью, поскольку одной из задач современной органической химии является разработка новых, хемоселективных методов модификации доступных полифункциональных природных субстратов. Диссертация написана в классическом стиле, в отзыве организации кратко приводится содержание работы поглавно, далее ведущая организация отмечает, что следует отметить грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления полученных соединений, что обеспечивает достоверность полученных данных. Диссертация и автореферат написаны хорошим, грамотным русским языком, аккуратно оформлены и содержат мало опечаток. Структура автореферата и диссертации соответствует требованиям, предъявляемым квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук. Диссертация обладает теоретической значимостью и практической значимостью, поскольку проведен анализ биологической активности новых соединений, содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы, научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования привели к публикации пяти статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Практическая значимость исследования отражена в двух патентах РФ. Опубликованные статьи, патенты и представленные на научных конференциях доклады полностью раскрывают содержание диссертационной работы. Поводов для принципиальной критики работа Марии Дмитриевны 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 алкинилкетонс с амидинами, вполне успешной выглядит возможность проведения последовательного одnoreакторного 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-ж, 325а-г, 326-329, 332-334, 336, 338, 340, 345-357 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 отсутствует 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 дискуссионный характер, не вступают в противоречие с основными выводами диссертации и не снижают значимости представленного научного исследования. 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 завершённую 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 на заседании диссертационного совета НИОХ СО РАН 12 сентября 2022 года, присутствовали 12 членов ученого совета, подписан Гришко Викторией Викторовной, кандидатом хим. наук, доцентом, заведующей лабораторией биологически активных соединений Института технической химии Уральского отделения

Российской академии наук, и заверен директором этого института. Мария Дмитриевна, ответьте, пожалуйста, на замечания ведущей организации.

Семенова Мария Дмитриевна: Я благодарю ведущую организацию за хороший отзыв, и подготовила ответы на вопросы. По первому пункту я могу сказать, что нами не было предпринято попыток проведения полного one-pot синтеза. Для реакций кросс-сочетания хлорангидридов карбоновых кислот с терминальными алкинами важно отсутствие примесей и высокая чистота реагентов, что делает нежелательным последовательное one-pot кросс-сочетание и десилилирование. Далее, в ходе реакции кросс-сочетания в качестве побочного продукта образуются алкиновые димеры, которые близки по R_f к искомым пиримидиновым производным бетулоновой кислоты и не могут быть отделены от них колоночной хроматографией. Зато, нами исследована возможность проведения one-pot кросс-сочетания иодариллов с триметилсилилацетиленом и дальнейшего десилилирования, но мы установили, что такой способ синтеза усложняет конечную обработку реакционной смеси и ухудшает качество полученного продукта.

С двумя другими замечаниями я согласна, и еще раз благодарю ведущую организацию.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Нам поступило 7 отзывов на автореферат. Первый отзыв подписан старшим научным сотрудником научно-производственного центра «ХимФармСинтез» Института биоорганической химии НАН Беларуси, кандидатом химических наук **Божок Т.С.** и заместителем директора Института биоорганической химии НАН Беларуси, начальником научно-производственного центра «ХимФармСинтез», доктором химических наук, чл.-корр. **Калиниченко Е.Н.**, г. Минск. Отзыв положительный.

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?

Следующий отзыв подписан заведующей лабораторией «Химическая инженерия и молекулярный дизайн» Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета, кандидата химических наук **Степановой Еленой Владимировной**, г. Томск. Отзыв положительный, при ознакомлении с авторефератом возникли следующие вопросы:

1. В клик-реакциях (конденсация ацетиленовых фрагментов в сложнэфирных группах тритерпеноидов с синтезированными азидами) с получением триазолов (Схема 11 и 12) в основном были достигнуты высокие выходы. Однако выходы некоторых соединений,

например, 47в, 48б, 51, довольно низки и составляют менее 50%. Чем объясняется снижение выхода в этих синтезах?

2. Глава 4 автореферата посвящена описанию исследования биологической активности синтезированных соединений, что является прекрасным приложением к синтетической работе автора. Были выявлены соединения-лидеры, проявляющие наибольшую активность. Можно ли сделать вывод о взаимосвязи структура-активность и о том, как в будущем следует модифицировать скелет тритерпеновых соединений для повышения их активности?

Следующий отзыв на автореферат - ведущего научного сотрудника Лаборатории фармакофорных циклических систем ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), д.х.н., проф. **Гатауллина Р. Р.**, г. Уфа. Отзыв положительный, без замечаний.

Еще один отзыв подписан заведующим Лабораторией фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии УФИЦ РАН, д.х.н., проф. **Валеевым Ф.А.**, г. Уфа. Отзыв положительный. Материал изложен ясно, имеются непринципиальные замечания по работе.

1. «Н» - вместо «R» в исходном 3 (стр.7);
2. Вместо «3-меркапто» - «5-тионо» или лучше - «5-тиоксо» для соединения 10: (стр.8);
3. Нумерация соединений 6 и 7 (стр.9).

Следующий отзыв подписан старшим научным сотрудником Лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН, к.х.н. **Торосян С.А.** и заведующим Лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН, д.х.н., проф. **Мифтаховым М.С.**, г. Уфа. Отзыв положительный, по существу работы замечаний нет. Хочется отметить некоторые несущественные моменты.

1. Так, в автореферате не удалось найти формулу цитотоксичного соединения 47д (стр. 18).
2. «Выпячивать» RPh_3 как акцептора кислорода, видимо, не следует (стр. 17), следы кислорода скорее «поглотят» промежуточные металлоорганические интермедиаты.
3. Также при планировании синтезов следует учитывать то, что содержащие фрагмент сложного эфира целевые производные бетулоновой кислоты *in vivo* расщепляются эстеразами и вредная для здоровья бетулоновая кислота накапливается в печени.

Следующий отзыв подписан генеральным директором Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», академика НАН Республики Казахстан, д.х.н., проф. **Адекеновым С.М.**, г. Караганда. Отзыв без замечаний.

И седьмой отзыв подписан старшим научным сотрудником Лаборатории Фосфорсодержащих аналогов природных соединений к.х.н., доцентом **Немтаревым А.В.**, и главным научным сотрудником лаборатории Фосфорсодержащих аналогов природных соединений, д.х.н., член-корреспондентом РАН, профессором **Мироновым В.Ф.** –

сотрудниками Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова - обособленного структурного подразделения Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», г Казань. Отзыв положительный.

По содержанию автореферата имеется **замечание**: на стр. 18 в разделе 4 приводятся сведения о числе изученных на предмет цитотоксичности соединений. Вероятно, стоило бы привести значения цитотоксичности для некоторых соединений-лидеров. Можно ли сделать выводы по влиянию структурного фактора на биологическую активность?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Мария Дмитриевна, вы можете отвечать на вопросы.

Семенова Мария Дмитриевна: Я благодарю всех авторов отзывов на автореферат за ценные замечания. По первому отзыву я могу сказать, что известно: присоединение к тритерпеновому остову гетероциклических азотсодержащих заместителей способно увеличивать биодоступность и влиять на биологическую активность тритерпеноидов. Подходам к модификации тритерпеновых кислот посвящен литературный обзор диссертации. Показано, что для модификации тритерпеноидов широко используется клик-химия, позволяющая получать новые соединения с противоопухолевой, противовирусной (анти-ВИЧ) и противовоспалительной активностью, что обусловило выбор одного из направлений работы. Данные о биологической активности серозамещенных пятичленных азотистых гетероциклов (2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов) в основном представлены исследованием низкомолекулярных соединений, однако они зарекомендовали себя как перспективные фармакофоры. Наконец, широко известны примеры введения в молекулу пиримидинового фрагмента в качестве фармакофора.

Относительно отзыва Степановой Е.В. Нами приведены выходы веществ после очистки, и малые выходы соединений 47в, 48б, 51 связаны с потерями при колоночной хроматографии. Согласно данным ТСХ, других продуктов в реакциях 1,3-циклоприсоединения не наблюдалось.

В связи с малым объемом полученных библиотек соединений и разнородности вводимых функциональных групп, затруднительно сделать глобальные выводы о взаимосвязи структуры и биологической активности полученных соединений, однако некоторые заключения можно предложить, и они были изложены в диссертации.

Со всеми замечаниями Валеева Ф.А. я согласна.

Отзыв Торосян С.А. и Мифтахова М.С. С первым замечанием я согласна, это соединение 48д, произошла опечатка. Со вторым замечанием я согласна. На третье замечание могу ответить, что ферментативный гидролиз сложноэфирной связи при С-28 бетулоновой кислоты возможен, однако, согласно исследованиям, бетулоновая кислота нетоксична и обладает слабым гепатопротекторным действием. В исследовании коррекции токсического гепатита, вызванного абзюшинным введением $\text{CCl}_4/5\% \text{EtOH}$, гептралом,

бета-аланиламидом бетулоновой кислоты и бетулоновой кислотой, оба тритерпеноида показали себя более эффективными гепатопротекторами, чем гептрал, выбранный в качестве препарата сравнения. Также, согласно известным данным, IC_{50} относительно нераковых клеток для бетулоновой кислоты составляет более 100 мкМ, а LD_{50} при исследовании составила более 5000 мг\кг (4 класс опасности). При исследовании не было выявлено разницы в мутагенной и генотоксической активности бетулоновой, бетулиновой кислот в сравнении с отрицательным контролем (ДМСО), притом что в качестве заведомых мутагенов использовались бензо[а]пирен и 4-нитрохинолин-2-оксид.

Я не успела заготовить ответ для последнего отзыва, можно прочитать? Спасибо. На стр. 18 автореферата приведены значения GI_{50} для соединений-лидеров, проявивших наибольшую противоопухолевую активность и селективность действия относительно линии клеток MCF-7, также представлены значения противовоспалительной активности для соединений-лидеров. Как было сказано выше, в связи с малым объемом полученных библиотек соединений и разнородности вводимых функциональных групп, затруднительно сделать глобальные выводы о взаимосвязи структуры и биологической активности полученных соединений, однако некоторые заключения можно предложить, и они были изложены в диссертации.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Спасибо, Мария Дмитриевна. Переходим к отзывам оппонентов. Первый оппонент - д.х.н, доцент, в.н.с. Лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, **Яковлева Марина Петровна**. Она присутствует дистанционно. Марина Петровна, Вы нас слышите?

Д.х.н., доцент Яковлева Марина Петровна: Да, вас слышу. 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. В связи с этим, проведенное исследование является важным, актуальным и востребованным.

В процессе выполнения работы достигнуты следующие важные результаты. 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 -(3-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.

Диссертационная работа написана классически, содержит все необходимые элементы. Хотелось бы отметить, что постановка эксперимента и трактовка полученных данных подтверждают высокую научную эрудицию диссертанта и его высокий профессионализм, как в экспериментальном, так и теоретическом плане. Следует также отметить как несомненное достоинство работы корректное исполнение структурных исследований, указывающих на высокую квалификацию соискателя в области физико-химических исследований органических соединений.

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 TBTU (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 аминоалкил-1,3,4-оксадиазола, 2-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-тионов или 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.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Спасибо, Марина Петровна. Мария Дмитриевна, пожалуйста, ответьте на замечания.

Семенова Мария Дмитриевна: Марина Петровна, большое вам спасибо за отзыв. Большое спасибо за очень ценные замечания, я со всеми согласна.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Марина Петровна, вы удовлетворены?

Д.х.н., доцент Яковлева Марина Петровна: Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Большое спасибо, что нашли возможность к нам подключиться. Наш второй оппонент - к.х.н., ведущий научный сотрудник Отдела тонкого органического синтеза Института катализа СО РАН Хлебникова Татьяна Борисовна.

К.х.н. Хлебникова Татьяна Борисовна: 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 фармакоформными 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).

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Спасибо, Татьяна Борисовна. Мария Дмитриевна, ответьте, пожалуйста, на вопросы.

Семенова Мария Дмитриевна: Большое спасибо, Татьяна Борисовна. Относительно первого замечания я могу сказать, что мы сосредоточили внимание на получении именно сульфоновых производных урсоловой кислоты, так как имеются многочисленные литературные данные, свидетельствующие о том, что соединения 2-алкилсульфонил-

1,3,4-оксадиазольным или 3-алкилсульфонил-1,2,4-триазольным фрагментом обладают биологической активностью.

Сульфоксиды были получены нами при исследовании окисления тиоэфиров и охарактеризованы, при этом нами были показаны различия в спектрах и свойствах сульфоксидов и сульфонов с одинаковым алкильным заместителем.

Относительно второго замечания. На стр. 103, 106 и 121 приведены методики получения сульфонов и сульфоксидов – производных урсоловой кислоты. На стр. 156 описано получение (4-иодфенил)аланиламида бетулоновой кислоты. Эти соединения были получены с высокой чистотой и использованы для биологических исследований (сульфоны и сульфоксиды) или дальнейшего синтеза без дополнительной очистки.

С третьим замечанием согласна.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Спасибо за дискуссию. Может быть, кто-то хочет высказаться?

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич: На мой взгляд, работа очень хорошая, она бы могла характеризоваться даже как образцовая, выполненная по уставу. Безусловно, я буду голосовать «за». Однако, на будущее. В работе использовались три остова, чрезвычайно похожие друг на друга по изначальной структуре. Однотипные превращения. В основном. На всех остовах. И ни одного слова не было сказано относительно биологической активности каждого из этих остовов в сравнении друг с другом. Но это на будущее пожелание.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Кто-нибудь еще хочет высказаться? Я думаю, здесь все понятно. Работа выполнена большая, качественная, хорошо доложенная, сомнений в том, что она соответствует степени кандидата химических наук, нет. Поэтому – заключительное слово.

Семенова Мария Дмитриевна: В заключение я хочу поблагодарить Эльвиру Эдуардовну Шульц и Сергея Александровича Попова, которые являются моими научными руководителями и благодаря чьей помощи, советам и поддержке эта работа стала возможной. Они очень многому меня научили и очень многим помогли и поддержали. Также я благодарю Марину Петровну и Татьяну Борисовну, за такие хорошие отзывы. Татьяна Борисовна также является моим рецензентом. Благодарю ученый совет за то, что эта защита вынесена на рассмотрение. Наконец, я благодарю наших сотрудников Центра Коллективного Пользования, за помощь в физико-химическом анализе полученных образцов. Спасибо большое.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Спасибо. Переходим к голосованию. Комиссия та же.

(голосование и подсчет голосов)

Д.х.н. Бардин Вадим Викторович: Протокол заседания счетной комиссии. Председатель комиссии – Бардин В.В, члены комиссии – Яровая О.С, Харитонов Ю.В. Присутствовало на заседании 17 членов диссертационного совета, по профилю диссертации – 15, роздано – 17 бюллетеней, осталось не розданных – 4, все оказались в урне и все «за». Поздравляем!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович: Спасибо. Теперь надо утвердить результаты подсчета. Кто «за»? Кто «против»? Воздержались? Единогласно. Поздравляю, Мария Дмитриевна!

Так, утверждение заключения. Вопросы по заключению есть? Тогда кто за то, чтобы принять заключение в нынешней редакции? Против? Воздержались? Единогласно. Всем большое спасибо за работу!

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета
д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.