

ОТЗЫВ

официального оппонента Волчо Константина Петровича
на диссертационную работу Конышевой Анастасии Владимировны

«СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛКИЛИРОВАННЫХ 1-ЦИАНО-2,3-СЕКОТРИТЕРПЕНОИДОВ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы диссертации. Модификация природных соединений является одним из важнейших направлений в поиске новых лекарственных средств. В качестве одного из ключевых природных соединений для таких модификаций широко используется пентациклический тритерпеноид бетулин, содержащийся в больших количествах в коре березы и придающий ей белую окраску. На настоящее время накоплен большой объем информации по влиянию различных вариантов химических модификаций на биологическую активность получаемых продуктов, что позволяет сделать направленный выбор перспективных направлений дальнейших превращений. В этой связи, тема диссертационной работы Конышевой Анастасии Владимировны, направленной на синтез на основе бетулина новых производных, перспективных для изучения их противовирусных и цитотоксических свойств, безусловно, является актуальной.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 182 страницах. Она построена традиционным способом и состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения и списка цитируемой литературы (181 источник).

В объемном (более 50 страниц) и полезном литературном обзоре приведена информация о распространенности и биологической активности нативных тритерпеноидов с пятичленным циклом А, затем подробно

рассмотрены данные о синтезе разнообразных модифицированных А-пентациклических тритерпеноидов и их биологической активности. Именно на основании анализа литературных данных Анастасией Владимировной были выбраны перспективные направления синтетических модификаций, ставшие ключевыми задачами диссертационного исследования.

Содержание работы и её научная новизна. В Главе 2 приведены и обсуждены результаты собственных исследований Кобышевой А. В. Основные усилия соискателя были направлены на разработку способов получения С(3) метил- и этилзамещенных производных 1-циано-2,3-секотритерпенов на основе метилового эфира бетулоновой кислоты, аллобетулона и 3-оксобетулина. На первом этапе по известным методикам из доступных тритерпеноидов были синтезированы А-гексациклические тритерпеновые α -кетоксимы, на основе которых с использованием нескольких разработанных автором подходов были получены неописанные ранее 2,3-секотритерпеновые метил- и этил-3-кетоны, содержащие цианогруппу. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация полученных 3-алкил-3-кетонов в основных условиях позволила получить целевые А-пентациклические тритерпеноиды. Следующим шагом в развитии исследования стала разработка синтетических подходов к получению некоторых производных тритерпеноидов с пятичленным циклом А, содержащих нитрильный фрагмент. Таким образом, в результате проведенных синтетических работ автором разработаны подходы, позволившие получить на основе доступного тритерпеноида бетулина большой набор целевых производных и перейти к изучению их биологической активности, результаты которого приведены в Главе 3. Среди полученных продуктов выявлены соединения, обладающие противовирусной активностью в отношении ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека I типа) и ВГП-1 (вирус герпеса простого I типа), а также перспективными противоопухолевыми свойствами. На основании анализа зависимостей

«структура – биологические свойства» выявлены структурные фрагменты, важные для проявления каждого типа активности.

В экспериментальной части (Глава 4) приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности.

Высокая достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, включая спектроскопию ЯМР с использованием различных методик, ИК спектроскопию, полярометрию, рентгено-структурный анализ, элементный анализ и масс-спектрометрию.

Практическая значимость работы связана с разработкой эффективных синтетических подходов, позволяющих получать на основе доступного природного соединения новые глубоко функционализированные соединения. Перспективность изучения биологической активности ставших синтетически доступными продуктов наглядно продемонстрирована обнаружением соединений, демонстрирующих антивирусную или цитотоксическую активность. Найдено соединение, проявляющее высокую цитотоксичность в отношении опухолевых линий клеток и значительно меньшую – против условно нормальной линии клеток НЕК 293. Показано, что это соединение индуцирует апоптоз и способно ингибировать транспортный белок Р-гликопротеин (P-gp), ответственный за эффлюкс ксенобиотиков и развитие лекарственной устойчивости. Сочетание этих свойств делает перспективным дальнейшее изучение этого соединения в качестве компонента комплексной противоопухолевой терапии. Высокая практическая значимость работы подтверждается и получением двух патентов РФ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано впечатляющее количество работ, включая 11 статей в отечественных и международных журналах, в том числе, и таком престижном журнале, как *European Journal of Medicinal Chemistry*, главу в монографии, 2 патента РФ на изобретения, а также 11 тезисов докладов на конференциях. Приведенный список

публикаций убедительно свидетельствует о значительной апробации работы и высокой оценке химическим сообществом работ автора.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора, можно констатировать, что поставленные задачи полностью решены, цель работы достигнута. Представленные в работе **научные положения** и **заключения** четко сформулированы, они являются обоснованными и полностью отражают полученные результаты.

Диссертация хорошо написана и содержит минимальное количество опечаток. Публикации полностью отражают содержание диссертации. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Замечания.

Хотя работа лишена принципиальных недостатков, тем не менее, по ней могут быть сделаны следующие замечания:

1. В литературном обзоре далеко не всегда приведены выходы, что несколько снижает его синтетическую ценность. Структуры и текст на некоторых схемах, например, схемах 15, 17 и, особенно, 7 и 31, сделаны слишком мелкими.
2. Схема 41. С чем могут быть связаны значительно меньшие выходы соединений с этилкетонным фрагментом в сравнении с метилкетонным? Почему не был синтезирован «этильный» гомолог соединения **392**?
3. Схема 43. Наблюдалось ли образование двух диастереомеров в случае соединений **400** и **401**?
4. Рис. 16 на стр. 101 следовало распечатать в цветном варианте или изменить тип выделения.
5. Клетки НЕК 293 не являются «нормальными клетками почки эмбриона человека», будучи производной клеточной линией сложного генеза. В то же время, они, действительно, могут

рассматриваться в качестве условно нормальных, поскольку не являются раковыми.

6. Стр. 110. «соединение **397** может взаимодействовать с R-gr подобно классическому ингибитору верапамилу со значением оценочной функции Chemscore 29.87». Приведение этого числового значения имеет смысл только в сравнении с чем-либо, например, с аналогичными расчетными данными по верапамилу.
7. В экспериментальной части следовало привести численные результаты определения элементного состава, а не ограничиваться фразой, что «данные элементного анализа соответствовали расчетным значениям».

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический или дискуссионный характер и не затрагивают существа работы. В целом, диссертация Конышевой Анастасии Владимировны представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, вносящую существенный вклад в химию природных соединений.

На основании проведенного анализа, можно констатировать, что представленная работа по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и практической значимости результатов полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в Уральском федеральном университете, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Конышева Анастасия Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. «Органическая химия».

Официальный оппонент

доктор химических наук (1.4.3 – Органическая химия),
профессор РАН,
главный научный сотрудник лаборатории

физиологически активных веществ
Отдела медицинской химии
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН),
E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870

10.05.2023

Волчо Константин Петрович

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН);**

630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирский институт
органической химии СО РАН

Контактный телефон НИОХ СО РАН: (383)330-88-50; E-mail:
benzol@nioch.nsc.ru; адрес официального сайта: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/>

Подпись Волчо К.П. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

кандидат химических наук

10.05.2023

Бредихин Роман Андреевич

