

Отзыв официального оппонента на диссертационную работу  
Коньшевой 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

Целью работы Анастасии Владимировны является разработка методов синтеза 1-циано-2,3-секотритерпеноидов, алкилированных по положению С(3), исследование их реакционной активности в процессах внутримолекулярной циклизации, а также оценка противовирусных и цитотоксических свойств продуктов реакций. По замыслу автора, наличие нитрильной группы в продуктах синтеза может способствовать повышению уровня фармакологической активности, о чем свидетельствуют примеры препаратов, представленных на фармацевтическом рынке.

Актуальность исследования обусловлена развитием темы функционализации полициклических тритерпеноидов для получения соединений с выраженной биологической активностью. Привлекательной синтетической платформой для решения данной задачи могут служить производные вторичных растительных метаболитов, такие как гидроксимикетоны метилового эфира бетулоновой кислоты и аллобетулона, использованные в качестве стартовых соединений.

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения полученных результатов (глава 2), раздела, посвященного биологической активности продуктов (глава 3), экспериментальной части (глава 4), заключения, перечня используемых сокращений и списка литературы. Работа изложена на 182 страницах печатного текста, содержит 18 пронумерованных рисунков и шесть таблиц, включает 181 ссылку на библиографические источники.

Литературный обзор подготовлен на основе 149 литературных источников и посвящен биосинтезу, распространению в природе и биологической активности тритерпеноидов с пятичленным циклом А, методам функционализации тритерпеноидов цеанотанового типа и получению А-пентациклических тритерпеноидов. Во второй главе рассмотрены и обсуждены результаты синтетических изысканий, выполненных соискателем. В следующей главе представлены сведения о вирусингибирующих и вирулицидных свойствах ряда синтезированных соединений в отношении вирусов иммунодефицита человека I типа и герпеса простого I типа, а также цитотоксичности полученных продуктов в отношении шести линий опухолевых клеток различного происхождения; продемонстрированы диаграммы с основными выявленными закономерностями «структура–активность». Экспериментальная часть содержит методики синтеза целевых продуктов, их спектральные характеристики и физико-химические константы. В заключении сформулированы основные выводы по проделанной работе и перспективы дальнейшей разработки темы.

Диссертантом выполнен большой объем синтетической работы и осуществлена региоселективная трансформация цикла А полициклических тритерпеноидов. Алкилированием А-циклических гидроксиминокетонов или 2,3-секотритерпеновых альдегидонитрилов получены 3-алкил-3-оксо-1-цианозамещенные соединения. Помимо этого, получены моно- и дибромпроизводные 3-алкил-3-кетонов. Показано, что оксонитрильная циклизация 3-алкил-3-кетонов и их производных протекает в условиях основного катализа региоселективно с сужением цикла А до пятичленного и формированием фрагмента  $\alpha,\beta$ -алкеннитрила, в то время как циклизация монобромпроизводных алкилкетонов в аналогичных условиях реализуется преимущественно по нитрил-анионному пути и позволяет вносить фрагмент  $\alpha,\beta$ -алкенкетона в шестичленное кольцо А. Продемонстрировано, что, в отличие от младшего метильного гомолога, циклизация монобромзамещенного 3-этил-3-кетона протекает региоселективно с формированием связи C(1)=C(31). Установлено, что восстановление 3-метил-3-кетонов протекает стереоселективно с образованием (3*R*)-гидроксинитрилов, которые в кислой среде претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием шестичленных алкенкетонов, а также семичленного лактона; предложен механизм данного превращения. Оценка противовирусной активности и цитотоксических свойств позволила отобрать два соединения-лидера, оба из которых содержат нитрильную группу и представляют интерес для дальнейшего углубленного изучения. Таким образом, полученные результаты согласуются с целью обозначенного исследования. В ходе выполнения работы синтезировано 64 новых производных бетулина лупанового и олеананового типа. Перечисленные выше результаты также определяют практическую значимость работы и ее научную новизну. Полученные диссертантом данные вносят вклад в области синтетической органической химии, химии природных соединений и биологически активных веществ.

Достоверность представленных результатов сомнений не вызывает, сформулированные по работе выводы соответствуют ее содержанию и выглядят обоснованными. Для доказательства строения и состава синтезированных соединений диссертантом применялся комплекс актуальных физико-химических методов исследования (ИК спектроскопия,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2D ЯМР спектроскопия, поляриметрия, хромато-масс-спектрометрия и элементный анализ). Следует отметить, что для монокристаллов 15 соединений выполнен рентгеноструктурный анализ, позволивший подтвердить их строение и установить конфигурацию хиральных центров. Исследование биологической активности включало использование набора стандартных тестов.

Результаты работы опубликованы в рецензируемых научных журналах зарубежной и отечественной периодики, представлены в виде главы монографии и защищены двумя российскими патентами на изобретения. Материалы исследования прошли апробацию на всероссийских конференциях, научном форуме и конгрессе, а также на международной конференции и двух симпозиумах.

Тексты диссертации и автореферата изложены грамотным научным языком и содержат не очень много опечаток. Тем не менее в работе встречаются неясности и неточности, наличие которых позволило заострить внимание и сформулировать на их основе вопросы и замечания.

Вопросы касаются получения соединений **396–401**.

1. Что подразумевал подбор условий синтеза бромпроизводных, о котором повествуется в начале раздела 2.3 диссертации?
2. Чем был обусловлен выбор именно пиридиния трибромида в качестве галогенирующего агента из числа полигалидов четвертичных аммониевых органических соединений, доступных в коммерческом виде и/или препаративно?
3. Каким-то образом проводилась стереохимическая идентификация атомов углерода C(31) и C(32) соответственно в структурах соединений **400** и **401** (схема 43)?

К замечаниям следует отнести следующие моменты:

1. Для общих структур соединений, иллюстрирующих вариативные карбонильные либо метиленовые группы (например, схема 6, продукты **114–117**, схема 17, продукты **164**, **175–177**), используемый заместитель R при двойной связи является некорректным. Было бы правильно его указывать на предшествующем атоме углерода (где R = C=O или CH<sub>2</sub>).
2. На схеме 14 для первого промежуточного продукта, образующегося из соединения **166**, нарисована лишняя двойная связь, досадно сделавшая два атома углерода пятивалентными. Также непонятно, что подразумевается под хиральным центром в положении 4 хинолинового фрагмента для соединений **167** и **168**, изображенной на той же схеме.
3. В экспериментальной части диссертационной работы отсутствуют детальные сведения об источниках и характеристиках использованных реагентов.
4. Наличие в экспериментальной части вычисленных и найденных значений для элементного анализа, а также сведений о сигналах протонов метиленовых и метиновых групп терпенового фрагмента большинства производных в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H (или общего примечания о том, что указанные сигналы для полученных соединений в этих спектрах находятся на своих местах, их мультиплетность и интегральная интенсивность соответствует заявленным структурам) сделало бы более полным описание представленных продуктов.
5. На странице 24 диссертационной работы произошел сбой в нумерации библиографических ссылок.

Перечисленные выше замечания носят преимущественно рекомендательный характер, не являются принципиальными и не снижают уровень и значимость серьезного диссертационного исследования.

Считаю, что по своему объему, уровню реализации, актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов рассмотренная работа является научно-квалификационной, которая соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Конышева Анастасия Владимировна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Старший научный сотрудник  
лаборатории органического синтеза и химии природных соединений,  
кандидат химических наук, специальность 1.4.3 – органическая химия

Буравлёв Евгений Владимирович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Федеральный исследовательский центр  
«Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»,  
обособленное подразделение Института химии Коми научного центра  
Уральского отделения Российской академии наук  
(Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)

Адрес: 167000, РФ, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

Тел./факс: 8 (8212) 218477

Email: eugeneburavlev@gmail.com

Подпись Е. В. Буравлёва заверяю:

Ученый секретарь

Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

кандидат химических наук

Клочкова Ирина Владимировна

17 мая 2023 г.