

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Назарова Михаила Андреевича
«Синтез новых *N*-,*O*-содержащих гетероциклов на основе
оксопроизводных пентациклических тритерпеноидов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Назарова Михаила Андреевича посвящена синтезу новых *N*-,*O*-гетероциклов на основе моно- и дикарбонильных тритерпеновых производных. Химия гетероциклов является одной из наиболее динамично развивающихся областей органической химии. Трудно переоценить роль гетероциклических соединений в таких сферах науки и техники, как химия, медицина, биология, электроника. Несмотря на то, что в литературе представлены разнообразные подходы к синтезу гетероциклов на основе пентациклических тритерпеновых карбонильных соединений, дальнейшая разработка простых и эффективных методов синтеза гетероциклических производных на тритерпеновой платформе является **актуальной**.

Цель и задачи диссертационной работы включают разработку методов введения в структуру пентациклических тритерпеноидов фрагмента α,β -непредельного альдегида или кетона, β -гидроксикетона либо 1,3- или 1,4-дикарбонильного фрагмента с использованием в качестве ключевых стадий альдольной конденсации, конденсации Кляйзена, фрагментации по Бекману, озонолитического окисления; исследование реакций гетероциклизации модифицированных тритерпеноидов с целью получения *N*-,*O*-гетероциклов; изучение цитотоксической активности в ряду базовых карбонильных производных и продуктов их гетероциклизации.

Научная новизна и теоретическая значимость работы заключаются в том, что автором впервые исследованы условия реакции альдольной конденсации тритерпеновых альдегидов с ацетоном и метилкетонами с ароматическими альдегидами, приводящей к β -гидроксикетонам и α,β -ненасыщенным кетонам; предложены пути синтеза новых тритерпеноидов с фрагментами 4,5-дигидро-1*H*-пиразола, 1-ацетил-3-метил-4,5-дигидро-1*H*-

пиразола, 3-метил-4,5-дигидроизоксазола в А или Е кольце тритерпеноида; предложены пути введения высокорекреационного 1,3-дикарбонильного фрагмента в А и Е циклы тритерпеноида с использованием реакций конденсации Кляйзена или окисления β -гидроксикетонов; выделены и охарактеризованы новые тритерпеноиды с 1*H*-пиразольным, 3-метил-1*H*-пиразольным и 3-метилизоксазольным заместителями в А и Е циклах, полученные в реакциях 1,3-дикарбонильных производных с гидразингидратом и гидрохлоридом гидроксилamina; найдены условия региоселективной циклизации 1,3-дикетонного фрагмента тритерпеноидов в 4-ацетил-2,3-дигидрофуран-2,3-дион или в 2-метилпиран-4-он; предложен синтетический путь от бетулина к тритерпеновым А-циклическим фуранотерпеноидам, включающий первоначальные скелетные модификации до 1,10-секотритерпеноидов с последующим формированием фуранового А-кольца с участием атомов тритерпенового остова в условиях кислотного катализа или реакции озонлиза; впервые синтезированы тритерпеноиды с функцией 1,4-дикетона в 1,10-секотритерпеновом фрагменте и исследована их внутримолекулярная циклизация в различных условиях.

Практическая значимость работы состоит в том, что автором разработаны новые методы функционализации и скелетной модификации тритерпеноидов для введения *N*-,*O*-содержащих гетероциклических заместителей в тритерпеновые молекулы. По результатам изучения цитотоксической активности синтезированных соединений выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты. Полученные результаты вносят вклад в развитие синтетической и теоретической органической химии, а также имеют значение для создания новых биологически активных соединений в отношении социально значимых заболеваний.

Структура и объем работы. Диссертационная работа Назарова М.А. построена по традиционной схеме и включает введение, литературный обзор, посвященный методам синтеза тритерпеноидов с гетероциклическим фраг-

ментом на основе бетулина и его производных (глава 1), обсуждение результатов собственных исследований (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение, список сокращений и список использованной литературы, включающий 165 наименований. Диссертация изложена на 181 странице печатного текста, содержит 75 схем, 42 рисунка и 2 таблицы.

Во введении автор обосновывает актуальность, степень разработанности темы исследования, цель и задачи работы, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, а также о методологии и методах исследования и положениях, выносимых на защиту.

Литературный обзор (глава 1) включает в себя рассмотрение ранее предложенных методов синтеза тритерпеноидов с гетероциклическим фрагментом на основе бетулина и его производных.

Обсуждение результатов (глава 2) содержит два раздела, в которых представлены собственные исследования автора. На первом этапе работы автором наработаны тритерпеновые α,β -непредельные альдегиды А-циклического и А-секотритерпенового типа и исследована их возможность вступать в реакцию гетероциклизации с образованием дигидро-1*H*-пиразолов. Следующий этап экспериментальной работы включал синтез новых реакционных карбонильных центров – β -гидроксикетона или α,β -ненасыщенного кетона реакцией альдольной конденсации полученных α,β -непредельных альдегидов с ацетоном или 3,4-секотритерпеновых метилкетонов с ароматическими альдегидами. Тритерпеновые β -гидроксикетоны и α,β -ненасыщенные кетоны были исследованы в реакции гетероциклизации с гидразингидратом и гидроксиламином, которые вели к образованию диастереомерных смесей 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов и 4,5-дигидроизоксазолов с хорошими выходами, но низкой диастереоселективностью, из которых только 5(*S*)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол был выделен в индивидуальном виде при хроматографической очистке.

В следующем разделе этой части работы автор расширил ряд базовых тритерпеновых оксопроизводных, получив 1,3-дикетоны из α,β -ненасы-

щенных кетонов конденсацией Кляйзена, которая была не столь эффективной из-за деструкции фрагмента кротона в некоторых производных. Широкий ряд тритерпеновых 1,3-дикетонов удалось получить окислением β -гидрокси-кетонов реактивом Джонса. Синтезированные 1,3-дикетоны были исследованы в реакциях гетероциклизации с гидрохлоридом гидроксилamina, гидразингидратом и оксалилхлоридом. В то время как взаимодействие тритерпеновых 1,3-дикетонов с гидрохлоридом гидроксилamina и гидразингидратом ожидаемо вело к соответствующим изоксазолам и пиразолам, их реакция с оксалилхлоридом приводила к образованию разных продуктов: 1,3-дикетонный фрагмент в кольце E лупанового тритерпеноида циклизовался в 4-ацетил-2,3-дигидрофуран-2,3-дион, тогда как гетероциклизация тритерпеноидов с 1,3-дикарбонильным фрагментом в цикле A вела к получению соответствующих 2-метилпиран-4-онов.

Впервые синтезированные автором 1,10-секотритерпеновые 3-оксопроизводные были исследованы в реакции внутримолекулярной циклизации в фуранотерпеноиды в условиях кислотного катализа. Полученные фуранотерпеноиды образуются в виде диастереомеров, но автору удалось разделить и охарактеризовать в виде индивидуальных соединений диастереомеры фуранотерпеноидов олеананового типа. Также автором получены тритерпеновые 1,4-дикетоны на основе 3-гидрокси-10(25)-ен-1,10-секотритерпеноидов при использовании разной последовательности окислительных методов. Интересно протекало первоначальное озонолитическое окисление 3-гидрокси-10(25)-ен-1,10-секотритерпеноидов, приводящее к образованию только 3(S)-изомеров фуранотритерпеноидов, в то время как окисление 3-гидрокси-10(25)-ен-1,10-секотритерпеноидов реактивом Джонса проходило стандартно до соответствующих 3-кетонов, а последующее озонолитическое окисление вело к тритерпеновым 1,4-дикетонам. Автор исследовал внутримолекулярную циклизацию синтезированных 1,4-дикетонов в условиях кислотного и основного катализа, получив соответствующие 2-цианопиран-3-он и A-пентациклический 2-циано-2(10)-ен-3-он.

Кроме того, в работе найдены 11 соединений, обладающих выраженной цитотоксической активностью в отношении культур опухолевых клеток различного происхождения, причем 2-формил-19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанан-1(2)-ен-3-он продемонстрировал высокую цитотоксическую активность и в отношении раковых клеток линии HBL-100/Dox с множественной лекарственной устойчивостью (IC₅₀ 1.24 μ M).

Экспериментальная часть работы (глава 3) содержит сведения об оборудовании, использованном для установления/подтверждения заявленных структур новых соединений, а также подробные методики синтеза целевых соединений, позволяющих адекватно воспроизвести полученные результаты. Для доказательства строения синтезированных соединений Назаров М.А. использует современный набор физико-химических методов анализа, включая РСА, результаты и их интерпретация сомнения не вызывают. Отдельно хотелось бы отметить большой объем экспериментальной работы, проделанный автором в рамках подбора оптимальных условий реакций, выделения, очистки и установления структуры полученных соединений.

В **Заключении** сформулированы основные результаты работы и перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Синтезированные соединения охарактеризованы с применением современных методов физико-химического анализа: ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа. Биологическое тестирование проведено по стандартным методикам.

Работа написана хорошим литературным языком, аккуратно оформлена и легко читается. По теме диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. В некоторых местах используются неудачные формулировки, такие как "синтетическое сочетание N-,O-содержащих гетероциклических фрагментов" (стр. 4), "и последующей гетероциклизации тритерпеновых моно-, 1,3- и 1,4-бифункциональных карбонилсодержащих фрагментов

- тритерпеноидов" (стр. 44), "по синтетической схеме 2.2 получены" (стр. 45), "сигналы синглетов для протонов изоксазола" (стр. 81).
2. Положения, выносимые на защиту, сформулированы как выводы по работе.
 3. Имеются опечатки в схемах 1.4 (стр. 15), 1.9 (стр. 20), 2.13 (стр. 60), 2.19 (стр. 66).
 4. В схемах 1.5 и 2.34 неверно указано смещение электронных пар.
 5. В экспериментальной части работы не приведены данные элементного анализа впервые синтезированных соединений. В начале раздела сообщается лишь о том, что "определение элементного состава (*C, H, N*) исследуемых образцов выполняли с помощью элементного анализатора Vario El cube (Elementar, Германия), данные элементного анализа соответствовали расчетным значениям с погрешностью ± 0.02 ".
 6. Некоторые работы, опубликованные в русскоязычных журналах, в списке литературы цитируются на английском языке.

Отмеченные замечания не носят принципиального характера и не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертации.

В процессе прочтения работы к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Тритерпеновые непредельные кетоны **42**, **53–55** и β -гидроксикетоны **36**, **38–40** в реакции с ацетилгидразином и гидрохлоридом гидроксиламина образуют диастереомерные смеси соответствующих пиразолинов и изоксазолинов, из которых только в одном случае удалось выделить индивидуальный диастереомер. Предпринимались ли попытки окисления пиразолинов **72–76** и изоксазолинов **77–80** до соответствующих пиразолов и изоксазолов, ведь в этом случае образовывался бы только один изомер?
2. В чем причина диастереоселективного взаимодействия урсанового непредельного кетона **46** с ацетилгидразином (в реакции был получен только 5'(*S*)-изомер **76**)?
3. В реакциях соединений **88–92** с гидрохлоридом гидроксиламина возможно образование региоизомерных оксазолов. На основании каких

данных был сделан выбор в пользу структур 98–102?

4. Автором установлено, что кипячение тритерпенового 1,4-дикетона 107 в бензоле в присутствии TsOH сопровождается окислительной гетероциклизацией с образованием 2-цианоприран-3-она 112. Что является окислителем в данной реакции и каков ее вероятный механизм?

В целом, диссертационная работа Михаила Андреевича Назарова «Синтез новых *N*-,*O*-содержащих гетероциклов на основе оксопроизводных пентациклических тритерпеноидов» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, а также по числу и качеству опубликованных работ полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасли химических наук и требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор, Назаров Михаил Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
отдела химического материаловедения

Института естественных наук и математики

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»



Коротаев Владислав Юрьевич

e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru

Тел. 8 (343) 389-95-97

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

«24» мая 2023 г.

Подпись Коротаева В.Ю. заверяю,
ученый секретарь УрФУ



Морозова В. А.