

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.

Одним из интересных классов природных соединений являются пентациклические тритерпеноиды, они обширно представлены в природе и обладают разнообразной биологической активностью. В настоящее время химия тритерпеноидов интенсивно изучается и ей посвящено огромное количество исследовательских работ, в основном, направленных на трансформацию и модификацию тритерпенового скелета. Особое место в этих работах занимают исследования в области введения гетероциклических фрагментов в тритерпеновый остов, при этом зачастую образуются молекулы с полезной и интересной биологической активностью, что делает эти работы актуальными в разрезе поиска новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных препаратов.

Диссертационная работа Назарова Михаила Андреевича посвящена разработке новых, простых и эффективных методов синтеза *N*-,*O*-содержащих гетероциклов на основе оксопроизводных доступных пентациклических тритерпеноидов, это направление представляет важную и актуальную задачу в органической и медицинской химии, поскольку значительная доля биологически активных субстанций и лекарственных препаратов, как правило, содержат гетероциклические фрагменты разного типа. Зачастую введение гетероциклического фрагмента приводит к усилению нативной биологической активности. Одной из проблем, на решение которой направлена работа соискателя, является расширение спектра базовых пентациклических тритерпеновых оксопроизводных, на основе которых в последствии могут быть построены конъюгаты с различными гетероциклическими фрагментами,

в том числе и *N*-,*O*-содержащие гетероциклы, методами уже применяющимися в органической химии.

Высокая **научная новизна** работы, на мой взгляд, связана с разработкой эффективных методов и подходов к синтезу тритерпеноидов с фрагментами 4,5-дигидро-*NH*-пиразола, 1-ацетил-3-метил-4,5-дигидро-*NH*-пиразола, 3-метил-4,5-дигидроизоксазола, *1H*-пиразола, 3-метил-*1H*-пиразола, 3-метилизоксазола, 4-ацетил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона, 2-метилпиран-4-она, Δ -пентациклического циано-енона, 2-цианопиран-3-она. Также научная новизна работы заключается в обнаружении некоторых не совсем стандартно протекающих циклизаций, например, при образовании 2-цианопиран-3-она. В части **теоретической значимости** работы можно отметить полученные автором данные о реакционной способности новых тритерпеноидных структур в различных условиях.

Работа имеет также несомненное **практическое значение**. Среди полученных диссертантом соединений выявлены вещества с выраженной цитотоксической активностью ($IC_{50} < 10$ мкМ) в отношении некоторых культур опухолевых клеток.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений, списка литературы.

Первая глава диссертации является литературным обзором, который посвящен методам синтеза тритерпеноидов с гетероциклическим фрагментом на основе бетулина и его производных. Литературный обзор хорошо читается, в полной мере отражает современное состояние исследований.

Глава 2 посвящена обсуждению результатов собственных исследований Назарова М.А. Описывается синтез новых базовых тритерпеновых непредельных альдегидов и кетонов, β -гидроксикетонов, 1,3- и 1,4-дикетонов, синтеза *N*-,*O*-гетероциклов на основе полученных карбонилсодержащих тритерпеновых производных. В результате проведенной работы были найдены оптимальные условия получения β -гидроксикетонов и α,β -непредельных кетонов реакцией альдольной конденсации, 1,3-дикетонов с применением

конденсации Кляйзена тритерпеновых α,β -непредельных кетонов или окисления β -гидроксикетонов. Автором установлено, что использование разной последовательности окислительных методов 3-гидрокси-10(25)-ен-1,10-секотритерпеноидов может привести к образованию 3(S)-изомерных фуранотритерпеноидов или к тритерпеновым 1,4-дикетонам. Интересным оказалось, что образование урсанового 4,5-дигидро-1*H*-пиразола, в отличие от тритерпеноидов других типов, проходит стереоселективно, приводя к 5(S)-изомеру. Соискатель отмечает, что в случае взаимодействия тритерпеновых 1,3-дикетонов с оксалилхлоридом реакция проходит неоднозначно и образует 4-ацетил-2,3-дигидрофуран-2,3-дион или 2-метилпиран-4-он. Исследована реакционная способность тритерпеновых 1,4-дикетонов во внутримолекулярной циклизации с применением кислотного и основного катализа, что привело к тритерпеновым 2-цианопиран-3-ону и А-пентациклическому 2-циано-2(10)-ен-3-ону.

Глава третья диссертации является экспериментальной частью, где приводятся используемые материалы и методы, методики реакций, параметры спектров и физические константы полученных веществ.

Кроме этого, в работе присутствует заключение, список сокращений и список цитируемой литературы из 165 наименований.

Диссертантом проделана большая работа, в результате которой *достигнута поставленная цель* – получение *N*-,*O*-содержащих гетероциклов из пентациклических тритерпеноидов с функциями моно- или дикарбонила и оценка цитотоксической активности продуктов синтеза.

Достоверность результатов не вызывает сомнений, поскольку обеспечивается высоким уровнем техники эксперимента. Диссертант грамотно использует комплекс физико-химических методов исследования: РСА, ЯМР ^1H и ^{13}C , а также методы двумерной спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию.

Автореферат и опубликованные работы (5 статей Scopus и WoS, 3 статьи РИНЦ, 12 тезисов докладов на конференциях различного уровня) полно

и правильно отражают основные научные результаты, положения, заключение и выводы, приведенные в диссертации.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие замечания и вопросы:

- 1) На протяжении практически всего литературного обзора отсутствуют данные о выходах упоминающихся в нем соединений, зачастую не описаны условия превращения, что затрудняет оценку оптимальности применяющихся подходов для синтеза гетероциклических производных.
- 2) К недостаткам представления автором материала диссертации можно отнести использование в литературном обзоре для нумерации соединений римских цифр, в то время как в общей части нумерация веществ дана арабскими цифрами.
- 3) В общей части соискателем зачастую уделяется излишнее внимание описанию спектров ЯМР полученных соединений и приведение общеизвестных данных о сигналах функциональных групп. Например, для соединений **11**, **12**, **17**, **19** и т.д. Приведение таких данных даже для новых соединений в общей части выглядит излишним.
- 4) Имеют место не совсем удачные формулировки, например, на стр. 64 диссертации: «Наличие H^{19}/H^5 корреляции в спектре NOESY определила β -ориентацию протона H^5 ». Более правильно было бы, что β -ориентация протона H^5 определяет его корреляцию с H^{19} .
- 5) Какие условия и реагенты использовались при попытках ввести в йоденольную этерификацию кетонов **70** и **71**?
- 6) В работе присутствует ряд опечаток и неточностей, например, на стр. 14 (схема 1.3) неверно изображено расположение метильных заместителей в кольце А у соединений **XLI**, **XLII** и в продуктах реакции **XLIII** и **XLIV**. На схеме 1.22 (стр. 27) упущен кислород у ацетатной группы. На схеме 2.14 (стр. 61) указан « NH_2NHR » вместо « NH_2NH_2 ».

7) На чем основано предположение о внутренней индукции путей апоптоза под действием альдегида **11**?

Сделанные замечания не снижают общую высокую оценку работы Назарова М.А., которая по актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности научных положений и выводов соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в 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.

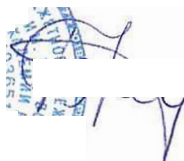
Официальный оппонент,
кандидат химических наук,
1.4.3. – Органическая химия
(02.00.03 – Органическая химия)
заместитель директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской
академии наук (НИОХ СО РАН)


Суслов Евгений Владимирович
18 мая 2023 г.

Адрес организации: 630090., г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9

E-mail: suslov@nioch.nsc.ru
Тел. +79538789314

Подпись Е. В. Суслова заверяю:
Ученый секретарь НИОХ СО РАН,
к.х.н.



Р.А. Бредихин