

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Назарова Михаила Андреевича  
«Синтез новых *N*-,*O*-содержащих гетероциклов на основе оксопроизводных  
пентациклических тритерпеноидов»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3 Органическая химия

Актуальность работы Назарова Михаила Андреевича связана с задачами современной медицинской химии, поиском новых эффективных фармпрепаратов. Весьма перспективной является выбранная стратегия решения таких задач – использование в качестве стартовых соединений природных тритерпеноидов, биологическая активность и биодоступность которых является установленным фактом. Целевыми структурами в работе являются *N*-,*O*-содержащие гетероциклические производные. Введение в структуру тритерпеноидов гетероциклических фрагментов также вполне обосновано, так как это классические фармакофоры.

Цели и задачи диссертационной работы четко сформулированы, даже излишне лаконично. С учетом того, что они должны дать полное представление о выполненных этапах работы, в п. 3 следовало бы добавить информацию об азотсодержащих производных, полученных на основе «тритерпеноидов с фрагментами β-гидроксикетона, ненасыщенных альдегида и кетона, 1,3- и 1,4-дикарбонила...». Именно эти производные вовлечены в реакции гетероциклизации.

Для достижения конечной цели диссертант использует классический подход – многостадийные синтезы, линейные схемы. Синтезировано 82 новых соединений. Степень достоверности полученных результатов не вызывает сомнений, так как строение всех полученных соединений подтверждены с применением современных методов анализа – спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Работу Назарова Михаила Андреевича можно оценить высоко с точки зрения техники химического эксперимента. Объем и сложность выполненной экспериментальной работы не оставляет сомнений в том, что Назаров М.А. приобрел ценнейший опыт и стал высококлассным специалистом в области органического синтеза.

В качестве общего замечания хочется отметить, что при описании синтетических схем следует чаще озвучивать общетеоретические аспекты - тип, механизм реакции, проблемы селективности. Например, уже схема 1 вызывает массу вопросов. Автор пишет «На основе бетулина **1**, по известным методикам получены 2-гидроксиметиленовые производные – ранее не описанное соединение **8** и известные тритерпеноиды **9** и **10**». Это несколько синтетических стадий, каждая из которых требует комментария. В линейных схемах важен

выход на каждой стадии. Для конечных структур **11-13** указан выход 10-80%, к сожалению, без комментария такого большого разброса.

Огромный объем экспериментальной работы и полученных результатов является и большим плюсом работы и вносит много маленьких минусов, так как автору приходится жертвовать качеством обсуждения в пользу объема. Считаю, что работа Назарова М.А. по объему выполненных исследований соответствует докторской диссертации. На данном этапе вполне можно было бы сократить материал. По крайней мере не включать неудавшиеся моменты (например, стр. 15, схема 18 и др.)

Очень ценной является прикладная часть диссертации – исследование цитотоксической активности 54 синтезированных соединений. Результаты свидетельствуют о том, что экспериментальные достижения Назарова М.А. найдут достойное применение. Однако в обсуждении (раздел 2.3) и в заключении (п. 5) слишком мало внимания уделено «биологии». К сожалению, автор оставляет без комментария данные по цитотоксической активности полученных соединений в отношении нормальных клеток. Ожидаешь более развернутого обсуждения, так как эта часть исследования обозначена как важная самостоятельная задача (п. 4). Причем акцент и в названии, и в актуальности сделан на гетероциклические структуры. Остается вопрос – стоит ли стремиться к гетероциклическим продуктам с точки зрения их цитотоксической активности?

Работа Назарова М.А. безусловно вызывает профессиональный интерес и при этом неизбежно возникают вопросы и замечания, некоторые из которых изложены ниже.

1. Обсуждая реакции гетероциклизации  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов через стадию образования гидразонов, автор отмечает, что лучший результат получен при использовании *p*-тозилгидразина (стр. 8). Какие есть объяснения этому результату? Почему далее для гетероциклизации непредельных кетонов (стр. 12) используется ацетилгидразин?
2. О какой оптимизации условий реакции альдольной конденсации идет речь (стр. 9), если представлены только данные для самой малоэффективной методики (щелочная среда), а далее автор переходит к использованию гидрида натрия для генерации енолятов?
3. Хотелось бы видеть общий выход целевых соединений (например, соответствующих гетероциклов) в расчете на стартовый тритерпеноид.
4. Приведенные (без комментария!) невысокие выходы продуктов на отдельных стадиях (например, 40-50% выход 1,3-дикетонов **89-92**, стр. 16), оставляют открытым вопрос – что еще образуется при этом или имеет место неполная конверсия исходного соединения?



В целом работа Назарова М.А. производит очень хорошее впечатление. Публикационная активность диссертанта свидетельствует о высоком уровне работы. По результатам диссертационной работы опубликовано 8 научных статей в журналах, индексируемых базами данных Web of science и Scopus и входящих в перечень ВАК, и сделано 12 докладов на конференциях.

Представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа Назарова Михаила Андреевича на тему «Синтез новых *N*-,*O*-содержащих гетероциклов на основе оксопроизводных пентациклических тритерпеноидов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а её автор – Назаров Михаил Андреевич – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Залевская Ольга Александровна

ведущий научный сотрудник, доцент, кандидат химических наук

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, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

Тел./факс: (8212) 21-84-77; e-mail: [zalevskayaaoa@rambler.ru](mailto:zalevskayaaoa@rambler.ru)

Подпись Залевской Ольги Александровны удостоверяю,

Ученый секретарь Института химии

ФИЦ «Коми НЦ УрО РАН», к.х.н.  — Ключкова Ирина Владимировна

19 мая 2023 г.