

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Коньшевой Анастасии Владимировны
«Синтез и превращения алкилированных 1-циано-2,3-секотритерпеноидов», представленной на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3 – Органическая химия

Химия тритерпеноидов лупанового ряда является перспективным направлением в органической и медицинской химии. Это связано с большим структурным разнообразием таких соединений, хорошими возможностями их функционализации и широким спектром полезных биологических свойств. Диссертационная работа Коньшевой Анастасии Владимировны посвящена разработке эффективных методов синтеза цианзамещенных А-секотритерпеноидов, их дальнейшей структурной модификации и поиску в ряду полученных соединений новых потенциальных лекарственных агентов. Следует отметить, что пентациклические тритерпеноиды с 2,3-секо фрагментированным или суженным пятичленным кольцом А являются мало изученным типом растительных вторичных метаболитов с чрезвычайно низким содержанием в растительном сырье. Поэтому разработка новых и эффективных методов синтеза этих соединений из биодоступных тритерпеновых предшественников, какими являются бетулин и бетулиновая кислота, несомненно, представляет собой актуальную, важную и имеющую практическое значение задачу. Актуальность темы диссертации подтверждается соответствием с планами НИР ИТХ УрО РАН, поддержкой несколькими грантами РФФИ и РНФ, а также программой УрО РАН «Фундаментальные науки – медицине». Автором проведена колоссальная экспериментальная работа, в результате которой получено более 64 ранее не описанных в литературе соединений. При этом в реакциях фрагментации по Бекману, дающих 2,3-секопроизводные тритерпеноидов, и в их дальнейшей внутримолекулярной оксонитрильной циклизации, реализуемой в условиях основного катализа, найден целый ряд интересных и необычных превращений. Несомненным достоинством работы является успешное выделение всех основных диастереомеров полученных соединений. Надежное установление их структуры выполнено с привлечением всех современных физико-химических методов, включая подтверждение абсолютной конфигурации асимметрических центров данными РСА. Правильность выбранного дизайна и путей модификации исходных соединений доказаны автором диссертации результатами биологического скрининга, в результате которого выявлено соединение **10** с противовирусной активностью и соединение **46** с высоким цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток разного типа. Объемная экспериментальная работа отражена в 11 статьях, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК РФ и входящих в международные базы цитирования, в 2 патентах РФ, а также в докладах на конференциях различного уровня.

При знакомстве с авторефератом у нас возникли следующие вопросы:

1. Нитрил-анионная циклизация бромпроизводных терпеноидов **45** и **49** протекает с потерей нитрила, что приводит к образованию соединений **51** и **52** с α,β -еноновым фрагментом в кольце А. Через какие возможные интермедиаты может протекать данная внутримолекулярная циклизация, если она приводит к отщеплению циано-группы?
2. В соединении **46** помимо атома брома присутствует альдегидная функция. Может ее присутствие оказать определяющее влияние на цитотоксическую активность?

3. На стр. 18 приведены значения IC_{50} для соединения 46, проявившего высокую противоопухолевую активность, но при этом нет сведений об индексе селективности его действия в отношении опухолевых/здоровых клеток. Поводилось ли такое сравнение ?

Возможно, ответы на эти вопросы есть в тексте диссертации. Существенных критических замечаний по работе нет.

Диссертационная работа Коньшевой Анастасии Владимировны «Синтез и превращение алкилированных 1-циано-2,3-секотритерпеноидов» отвечает всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а также соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия, отрасли химических наук, а её автор – Коньшева Анастасия Владимировна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Недопёкина Дарья Александровна, к.х.н, н.с. лаборатории органического синтеза
Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
450075, Россия, г. Уфа, Проспект Октября, 141

Тел.: 8-(347)-284-27-50
Эл.почта: rawbe2007@mail.ru

22.05.2023

Подпись Недопёкиной Д.А. заверяю:
Ученый секретарь ИНК УФИЦ РАН
к.х.н., с.н.с. Кинзябаева Земфира Сабитовна

