

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Петровой Анастасии Валерьевны «Синтез 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Пентациклические тритерпеноиды лупанового, олеананового и урсанового рядов, в первую очередь бетулиновая, олеаноловая, урсоловая и глицирретовая кислоты давно известны своей цитотоксичностью в отношении различных линий раковых клеток человека, причем наиболее выраженный противоопухолевый эффект при отсутствии системной токсичности в *in vivo* исследованиях показала бетулиновая кислота. Примечательно, что бетулиновая кислота вызывает апоптоз за счет прямого воздействия на митохондрии, что приводит к высвобождению в цитозоль клетки из матрикса митохондрий цитохрома (с) и флавопротеина A1F, индуцирующих каспазный каскад, эффекторные участники которого, каспазы-3,6,7, разрушают антиапоптотические белки, а затем и всю клеточную структуру. Поэтому перечисленные тритерпеноидные кислоты с успехом используются в качестве платформ для синтеза новых терапевтических агентов. Среди многочисленных методов модификации упомянутых вторичных метаболитов наиболее активно в последнее время используется их функционализация N-, O-, S-содержащими гетероциклами, вводимыми в том числе в кольца А, С, Е тритерпеноидного каркаса. Открытие клик-реакций, в первую очередь реакций CuAAC, привлекло внимание химиков к 1,2,3-триазолу как привлекательной биологически активной мостиковой группе, которая может легко связать два фармакофора с образованием новой бифункциональной молекулы, что и было с успехом продемонстрировано, в частности, на примере бетулиновой и олеаноловой кислот (наиболее известным примером является конъюгирование антиретровирусного препарата азидотимидин по атому С-3 производных бетулиновой кислоты). Поэтому диссертационная работа Анастасии Петровой, посвященная синтезу 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов лупанового и олеананового рядов с целью получения новых противоопухолевых агентов, безусловно актуальна.

Работа Анастасии Петровой поразила меня огромной и красочной палитрой синтезированных соединений, которых я насчитал 105 – неслыханно большое количество для такого, как говорили в добрые старые времена, тонкого органического синтеза, как химическая модификация природных соединений. Синтезированы С-5 и С-19 алкильные и 1,2,3-триазолильные производные бетулиновой кислоты; N-пропаргильные производные 2,3-индоло-*абео*-лупана и 2,3-индоло-28-оксоаллобетулина; метилоксазолилпроизводные по атому С-17 бетулиновой кислоты; гибридные молекулы, построенные из бетулиновой или олеаноновой кислот, L-глицина или L-фенилаланина (кстати, упоминание об использовании именно L-энантиомерных аминокислот совершенно не лишне – в литературе появляются данные о наличии D-аминокислот не только у бактерий и грибов, но и у некоторых эукариот) и 1,2,3-триазолил-β-D-глюкопиранозного фрагмента; моно- и ди-1,2,3-триазолилпроизводные на основе 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен бетулиновой кислоты и 28-оксоаллобетулина; 2,3-индоло-28-О-цианозтоксипроизводные бетулина, эритродиола и уваола; производные бетулиновой кислоты, 28-оксоаллобетулина и β-ситестерола, содержащие 1,2,3,4-(тетразол-5-ил)-этоксильный и этоксиминный фрагменты в положениях С-2, С-3, С-12.

Выборочное изучение цитотоксичности синтезированных соединений, проведенное в Национальном институте рака США, выявило два соединения лидера, проявивших высокую активность в отношении 8 линий раковых клеток человека.

Диссертационная работа Анастасии Петровой имеет несомненную теоретическую новизну и практическую значимость. Продемонстрированы новые пути модификации вторичных метаболитов, легко извлекаемых из возобновляемого растительного сырья России, приводящие к соединениям, обладающим высокой цитотоксичностью в отношении ряда раковых клеточных линий человека.

Два замечания, не имеющих принципиального характера. Приведенные в автореферате обозначения GI_{50} и LC_{50} используются только в США. В Европе и РФ эти же концентрации принято обозначать как IC_{50} и CC_{50} . На стр. 22 автореферата (верхний абзац) опечатка – соединения лидеры проявили активность не при ВЫСОКИХ, а при достаточно НИЗКИХ значениях IC_{50} (1.03-1.95 μM).

Подводя итог вышеизложенному, констатирую, что диссертация Петровой Анастасии Валерьевны «Синтез 1,2,3-триазилил-, 1,2,3,4-тетразилил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития органической химии. Представленная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Петрова Анастасия Валерьевна, является высококвалифицированным специалистом в области органического синтеза и заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Катаев Владимир Евгеньевич

доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия),
профессор (специальность 02.00.03 – Органическая химия)

E-mail: kataev57@yandex.ru

тел. (843) 273-93-65

Главный научный сотрудник лаборатории

фосфорсодержащих аналогов природных соединений

Института органической и физической химии

им. А.Е.Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Россия, Республика Татарстан, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8

тел.: (843) 273-93-65

E-mail: arbuzov@iopc.ru

www.iopc.ru

Я, Катаев Владимир Евгеньевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись Катаева В. Е.
Заверяю нач. орг. ДНО
Гиздатуллин Л. М.
" 19 " мая 2021 г.

