

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Петровой Анастасии Валерьевны

«Синтез 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Исследование превращений природных метаболитов и получение на их основе новых соединений с ценными биологическими свойствами является одной из наиболее развивающихся областей органической и медицинской химии.

Актуальность исследования. В настоящее время в литературе представлено значительное число публикаций, посвященных синтезу новых соединений модификацией ключевых положений пентациклического тритерпенового остова (положения C-2, C-3, C-28 или C-30) 1,2,3-триазолил- и 1,2,3,4-тетразолильными фрагментами, приводящая к изменению как биологических, так и физико-химических свойств исходных соединений. В то же время данных о подобной модификации производных тритерпеноидов, полученных в результате глубоких преобразований тритерпенового скелета (например, А-секо-, конденсированные с кольцом А гетероциклические производные), практически нет. В связи со всем вышеперечисленным, работа, посвященная синтезу новых азотсодержащих производных на базе тритерпеноидов с модифицированным скелетом, является **актуальным и перспективным** направлением органической химии в целом и химии природных соединений в частности.

Научная новизна полученных диссертантом результатов очевидна. Синтезирована широкая библиотека производных новых производных тритерпеноидов ряда лупана, олеанана и урсана, содержащих аминоалкильные и азот-содержащие гетероциклические фрагменты в боковых цепях и проведена оценка противоопухолевого и антидиабетического потенциала данных соединений. В ходе выполнения диссертационной работы были получены и охарактеризованы 104 соединения, из которых 77 являются **новыми**. В ходе выполнения работы были разработаны подходы к функционализации тритерпеновых производных ацетиленовым фрагментом в положениях C5 и C19 остова, и последующее их вовлечение в реакции реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и Манниха. **Впервые** было изучено взаимодействие тритерпеноидов с модифицированным остовом (индолы, карбоксамиды, А-секо- и нор-производные) в реакциях N-пропаргилирования и цианоэтилирования с последующим превращением в 1,2,3-триазолил- и 1,2,3,4-тетразолил- производные. **Впервые** был исследован потенциал изопропенильной группы 2-циано-3,4-

секо-тритерпеноидов как с точки зрения химии - функционализации азидной группой и последующее вовлечение в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, так и с точки зрения биологических свойств – соединения с данным фрагментом проявили свойства противоопухолевых агентов в исследованиях *in vitro*.

Теоретическая и практическая значимость диссертации заключается в разработке новых направлений модификации доступных природных соединений, обладающих рядом ценных биологических свойств (антидиабетической и цитостатической активностью), что в перспективе может быть использовано в разработке лекарственных агентов. Немаловажным фактором является то, что тритерпеноиды, используемые в качестве стартового материала, являются очень привлекательными соединениями с точки зрения доступности и низкой стоимости.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа изложена в классическом стиле на 159 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, включающего 173 наименования, и 4-х приложений.

Во **введении** четко сформулированы актуальность исследования, его научная новизна, цели и задачи. В данном разделе изложены также положения, выносимые на защиту, и указан личный вклад автора.

Детально структурированный и хорошо изложенный **литературный обзор** посвящен модификации пентациклических тритерпеноидов, приводящей к новым биологически активным соединениям либо с помощью «click»-реакции, в результате которой формируется 1,2,3-триазольный цикл, либо с помощью реакции Манниха с образованием соответствующих пропаргиламиноалкильных производных. Литературный обзор охватывает данные, опубликованные в последнее время, в том числе около половины цитируемых работ представлены за период 2015-2020 гг. В обзоре автором проводится тщательный анализ имеющихся данных с точки зрения «структура – биологическая активность», на основании которого и были выбраны перспективные направления собственных исследований.

Вторая глава диссертационной работы состоит из 4-х разделов и содержит описание и анализ основных результатов, полученных автором.

В **первом разделе** описан синтез производных тритерпеноидов, содержащих терминальную ацетиленовую группу, и последующее их вовлечение в «click»-реакции с азидными производными, а также в реакции Манниха с параформом и вторичными аминами (N-метилпиперазином или морфолином). Следует отметить, что в реакцию были вовлечены тритерпеновые производные как с нативным остовом, так и производные, остов которых подвергнут глубоким структурным изменениям (тритерпеноиды с индольным фрагментом,

конденсированные по связи 2,3 тритерпенового остова, а также производные бетулиновой кислоты, содержащие фрагмент 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен). Установлено также, что в результате взаимодействия хлорангидридов тритерпеновых кислот с гидрохлоридом пропаргиламина в присутствии триэтиламина наряду с алкиниламидами образуются продукты их внутримолекулярной циклоизомеризации – С17-метилоксазолил-производные с выходами 15-18%. Предложен вероятный механизм протекания данной реакции.

Второй раздел посвящен синтезу 1,2,3-триазолилпроизводных путем синтеза азидотритерпеноидов и последующего их взаимодействия с ацетиленовыми соединениями.

В третьем разделе представлен синтез производных тритерпеноидов и стероидов, содержащих циано-группу. Взаимодействием с акрилонитрилом получены новые соединения с цианоэтильным фрагментом в положениях С-2, С-3, С-12, С-28 тритерпеноидного остова, и положений С-4 и С-2 стероидного остова. Также синтезированы производные, содержащие дицианоеновый фрагмент в результате конденсации тритерпеновых альдегидов (бетулонового альдегида и метил 2-циано-3,4-секо-4-альолеаноата) с малондинитрилом. Некоторые из полученных производных были вовлечены в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азидом натрия с образованием С-2, С-3, С-12-1,2,3,4-(тетразол-5-ил)-этокси- и этокси-иминопроизводных.

В четвертом разделе приведен анализ данных по противоопухолевой и антидиабетической активности новых производных, синтезированных в ходе данного исследования и представлены соединения-лидеры. 1,2,3,4-Тетразолилпроизводное ситостерола (соединение 102) является активным ингибитором α -глюкозидазы. Гетероциклические производные 48 и 104, синтезированные из 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-бетулиновой кислоты (соединение 48 (содержит метилоксазольный цикл) и 104 (содержит 1,2,3,4-тетразольный цикл)) являются эффективными цитостатическими агентами в отношении широкого спектра опухолевых линий клеток.

В экспериментальной части диссертации полно и корректно представлены методики синтеза и детальные характеристики полученных соединений, полученные с использованием всех современных физико-химических методов (ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, в том числе с привлечением методик двумерной корреляции (HMBC и NOESY), а также масс-спектрометрия высокого разрешения, поляриметрия).

Выводы диссертации основываются на полученных результатах, достоверность которых сомнений не вызывает.

Диссертация производит общее положительное впечатление: текст диссертации написан достаточно сжато, простым и понятным языком, а литературный обзор хорошо

отражает достижения современной науки в исследуемой области, а также четко обозначает место и значимость проведенных исследований.

В процессе прочтения диссертации и автореферата к работе появились следующие вопросы и замечания:

В Литературном обзоре детально разобрана биологическая активность производных тритерпеноидов, а вот деталям химического процесса не уделено внимания – практически не приведены выходы соединений, не обсуждается селективность процессов, особенности очистки полученных продуктов и т.д., что, на мой взгляд, показало бы потенциал рассматриваемых превращений при планировании синтеза.

При проведении модификации тритерпеноидов с помощью реакции Манниха автором были выбраны в качестве альдегидной компоненты параформ, а аминной – N-метилпиперазин и морфолин. С целью расширить возможности применения данной реакции были ли попытки вовлечь во взаимодействие другие альдегиды или амины? Рассматривался ли вариант замены амина на тиол с целью выхода на новый класс соединений?

При рассмотрении механизма внутримолекулярной циклизации алкиниламинов тритерпеноидов с образованием C17-метилоксазолил-производных в качестве кислотного катализатора использовали п-толуолсульфокислоту. Пробовали ли использовать в качестве катализатора HCl? Поскольку он является продуктом разложения хлористого оксалила, и, возможно, может катализировать протекание процесса циклоизомеризации.

Соединение **48**, производное 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-бетулиновой кислоты, содержащее метилоксазольный цикл, является одним из соединений-лидеров, однако выход его составляет только 15%, причем получается оно в смеси с соответствующим пропаргиламидом. Предпринимались ли какие-либо попытки увеличить выход данного соединения и/или получить его в качестве единственного продукта реакции?

В работе присутствует ряд опечаток, пунктуационных ошибок и стилистических неточностей.

Указанные замечания не снижают качества и значимости работы, во многом носят дискуссионный характер, подтверждая тем самым интерес к результатам работы.

Публикации. Материалы диссертации представлены в 9 статьях рецензируемых российских и международных научных журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК, и индексируемых в международных системах научного цитирования Web of Science и Scopus, а также тезисах 3 докладов, представленных на конференциях различного уровня, что в полной мере соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия

В заключение хотелось бы отметить высокое качество не только экспериментальной работы, но и подготовки диссертации. Работа Петровой Анастасии Валерьевны на тему «Синтез 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» представлена в виде завершенной научно-квалификационной работы, изложена хорошим литературным языком и снабжена понятными схемам, рисунками и таблицами. **Выводы** к работе соответствуют поставленной цели и решаемым задачам, подкреплены детальным описанием выполненных экспериментов **достоверность которых сомнений не вызывает**. Автореферат диссертации достаточно полно отражает содержание исследования. Результаты работы можно использовать для решения важной задачи в области химии природных соединений, а именно расширения спектра применения доступного природного сырья для получения соединений, обладающих ценными биологическими свойствами. Представленная работа по новизне, научной и практической значимости, объему и полученным результатам соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., а ее автор, Петрова Анастасия Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Саломатина Оксана Владимировна Саломатина «20» мая 2021 г.
кандидат химических наук (02.00.03 – органическая химия),

старший научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ

Отдела медицинской химии

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

E-mail: ana@nioch.nsc.ru;

тел. 8(383)3308870.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; тел. 8(383)3308850.

630090 г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

Сайт организации: <http://web.nioch.nsc.ru>

Подпись Саломатиной О.В. заверяю
Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Бредихин Р.А.

«20» мая 2021 г.