

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

1. Актуальность темы диссертации

Разработка новых эффективных лекарственных препаратов является одним из важнейших условий комфортного существования человечества. Существенный вклад в решение этой задачи вносит тонкий органический синтез. С этой точки зрения актуальность диссертационной работы Петровой А.В., посвященной синтезу потенциально противоопухолевых и антидиабетических производных тритерпеноидов лупанового, олеананового и урсанового ряда, не вызывает сомнений.

2. Структура и содержание диссертации, публикации

Диссертационная работа изложена на 159 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Приведено 143 ссылки на научную литературу, 25 рисунков и 1 таблица.

Цели и задачи работы логично сформулированы, их выбор основан на литературном обзоре.

Диссертационная работа построена традиционным образом. Литературный обзор (*первая глава*) соответствует теме диссертационного исследования и посвящен рассмотрению примеров реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием тритерпеноидов. Рассмотрено 134 литературных источника (без самоцитирования), в том числе 28 за последние 5 лет (21%).

Вторая глава диссертационной работы посвящена обсуждению результатов синтеза новых производных тритерпеноидов ряда лупана, олеанана и урсана с аминоалкильными и N-гетероциклическими заместителями и их скринингу на противоопухолевую и антидиабетическую активности.

Тонкому органическому синтезу доступны различные стратегии синтеза практически ценных соединений. В качестве полярных можно рассматривать направленный синтез и синтез производных с полезными свойствами. В первом случае считается целесообразным применение докинга, а во втором случае предпочтительны различные подходы SAR. Поэтому использование докинга в работе, посвященной синтезу производных практически ценных соединений, представляется весьма интересным. Возможно, более целесообразным было бы использование SAR,

например, разработанной в Республике Башкортостан SARD-21 или его аналогов.

Тем не менее, с методологической точки зрения работа достойна всяческих похвал. Автор остановился на подходе клик-реакций, разработанном Б. Шарплессом. Это позволило с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, Манниха и Кневенагеля изящно и эффективно синтезировать 77 ранее не описанных в литературе производных тритерпеноидов. Синтезированные соединения протестированы на противоопухолевую и антидиабетическую активности и некоторые из них рекомендованы для дальнейшего изучения.

В *третьей главе* приведены методики проведения эксперимента и описаны физико-химические характеристики синтезированных соединений.

В целом, все поставленные автором диссертации задачи успешно решены. Выводы четко, ясно сформулированы и согласованы, полностью отражают суть диссертации. Выводы соответствуют известным данным в области химии природных соединений и укладываются в общие концепции органической химии.

Основные положения диссертации в достаточной мере освещены в научных журналах с высоким импакт-фактором (Журнал органической химии, Биоорганическая химия, Letters in Organic Chemistry, Natural Product Communications, Natural Product Research и др.).

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации

Диссертационная работа по своей структуре, а также постановке задач исследований научно обоснована и последовательна. Положения, выносимые на защиту, подтверждены и доказаны, чему способствовало использование современного исследовательского оборудования, включая такие методы анализа, как двумерная ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия. Основные выводы диссертанта базируются на известных и основополагающих принципах тонкого органического синтеза и согласуются с известными экспериментальными данными в области органического синтеза. Полнота и качество изложения материала позволяет полноценно оценить корректность каждого вывода. Представленные в диссертационной работе результаты докладывались и обсуждались на конференциях международного и всероссийского уровня.

Таким образом, обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертации не вызывает сомнений.

4. Научная новизна и практическое значение результатов диссертации

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующих обоснованных и разработанных автором аспектах:

- синтезированы новые метил 2-циано-3,4-секо-5-алкинилолеан-9(11), 13(13)-диен-28-оат, C19- и C5-(1,2,3-триазолилпроизводные лупана и олеанана;
- впервые показана возможность введения тройной связи через NH-группу индольного кольца C28-альдегидную функцию;
- реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезированы гибридные молекулы тритерпеноидов с фрагментами аминокислот и 1,2,3-триазолила или вторичного амина;
- впервые на основе лупановых А-секо моно- и диазидотритерпеноидов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезированы соответствующие триазолы;
- реакцией N-пропаргилирования тритерпеновых кислот синтезированы C17-метилоксазолильные производные;
- из бетулонового альдегида и метил 2-циано-3,4-секо-4-альолеаноата по реакции Кневенагеля синтезированы C28- и C24-непредельные нитрилы.

Практическая значимость работы заключается в синтезе 77 новых производных тритерпеноидов лупанового, олеананового и урсанового ряда. 28-Нор17-(5-метилоксазол-2-ил)-2-циано-3,4-секо-луп-4(23),20(29)-диен и метил 3,4-секо-2-(1H-тетразол-5-ил)-луп-4(23),20(29)-диен-28-оат проявляют антираковые свойства. 3-O-[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ен обладает антидиабетической активностью.

5. Замечания и пожелания

1. Считаю, что работа значительно выиграла бы при использовании подхода SAR вместо проведения докинга.

2. Не совсем понятно, за счет чего удалось повысить выход производного бетулина **2** до 89%-ов по сравнению с литературными 78% (стр. 50 диссертации, схема 1 автореферата).

3. Встречаются описки (схема 1.1 стр.12 дисс., стр. 45 дисс., стр. 63 дисс. 2 абзац сверху, стр. 82 3 строка сверху), неудачные выражения (стр. 55 дисс. 1 строка сверху, стр. 67 2 абзац снизу, стр. 71 3 строка снизу, стр. 74 1 строка сверху), в ссылке 69 (стр. 131 дисс.) пропущен год.

Данные замечания не снижают научного или практического значения диссертационной работы и направлены на улучшение восприятия работы.

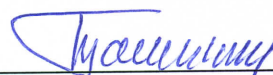
6. Заключение

Диссертационная работа Петровой Анастасии Валерьевны «Синтез 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» является завершенной научно-квалификационной работой на актуальную тему и соответствует критериям, изложенным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., так как она соответствует п.1 паспорта специальности

02.00.03 – Органическая химия. В диссертации разработаны и реализованы эффективные подходы к синтезу новых производных тритерпеноидов лупанового, олеананового и урсанового ряда, важные для получения новых биологически активных веществ природного происхождения и для решения задач современной органической и медицинской химии. На основе изложенного считаю, что Петрова Анастасия Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой органической
и биоорганической химии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Башкирский государственный
университет»
доктор химических наук
(02.00.03 – Органическая химия)
профессор (02.00.03 – Органическая
химия)

Талипов Рифкат Фаатович



« 21 » мая 2021 г.

Адрес организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Башкирский государственный университет»
450076, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки
Валиди, д. 32

E-mail оппонента: talipovrf@mail.ru

Тел. оппонента: 8(347) 229-97-29

E-mail организации: rector@bsunet.ru

Телефон организации: 8(347)272-63-70. Факс: 273-67-78

Подпись д.х.н., проф. Талипова Р.Ф. заверяю.
Ученый секретарь БашГУ

Баимова С.Р.

