

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Анны Николаевны Волковой «Синтез новых азотсодержащих производных тритерпеноидов лупанового ряда», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа выполнена в актуальной области химии природных соединений – трансформации (модификации) природных метаболитов с целью получения новых высокоэффективных терапевтических агентов. Базовые соединения работы А.Н.Волковой, бетулин и бетулиновая кислота, представляют собой перспективный стартовый материал для такого рода исследований, поскольку проявляют широкий спектр биологических активностей. Действительно, синтезированы сотни многообразных производных этих тритерпеноидов, среди которых выявлены соединения–лидеры, подходящие для создания новых лекарственных средств против различных заболеваний, в первую очередь, социально значимых. Несмотря на обилие публикаций, синтетический потенциал бетулина, бетулиновой и бетулоновой кислот всё ещё далеко не исчерпан. И ярким тому свидетельством является диссертация А.Н.Волковой, содержащая сведения о 84 не описанных ранее в литературе производных тритерпеноидов лупанового ряда.

В ходе выполнения диссертационной работы были синтезированы новые амиды бетулоновой кислоты, содержащие фрагменты различных аминов, α -аланина и его метилового эфира, а также амины спин-меченых соединений. Были получены цианэтильные производные тритерпеноидов лупанового ряда, на основе которых осуществлен синтез соответствующих амидоксимов, а также гетероциклических производных, содержащих (1,2,4-оксадиазол-3-ил)этоксильный и (1,2,3,4-тетразол-5-ил)этоксильный заместители в положениях С-3 и С-28 лупанового каркаса. На основе превращений хлорангидрида бетулоновой кислоты и хлорангидрида 3(3-0-ацетилбетулиновой кислоты) были разработаны эффективные способы синтеза соответствующих гетероциклических производных, содержащих 1,3,4-оксадиазольный цикл в положении С-17. Был осуществлен региоселективный синтез 30-[4-арил(алкил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]луп-20(29)-енов, основанный на катализируемой солями меди (I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 30-азидолуп-20(29)-енов к терминальным алкинам. Было показано, что ацилирование луп-20(29)-енов в присутствии кислоты Льюиса и последующая обработка полученных пирилиевых солей аммиаком является рациональным способом синтеза 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанов. Было установлено параллельное протекание реакции ацилирования по кольцу А метилового эфира бетулоновой кислоты с образованием соединений, обладающих фенантро[1,2-g]хромоновой и хризено[1,2-g]хромоновой структурами. Были разработаны удобные методы синтеза широкого ряда производных лупановых тритерпеноидов, содержащих гетероциклические заместители [(1,2,4-оксадиазол-3-ил)этоксильный, (1,2,3,4-тетразол-5-ил)этоксильный] в положениях С-3 и С-28, 1,3,4-оксадиазольный цикл в положении С-17 и 1,2,3-триазольный цикл в положении С-30, а также пиридиноаннелированный фрагмент по атомам С-20, 29, 30.

Примечательно, что многие из синтезированных диссертанткой соединений проявили значимую биологическую активность. Так, амиды, амидоксимы, и ряд гетероциклических производных оказались цитостатиками, причем наиболее перспективными для дальнейшего изучения в качестве потенциальных противоопухолевых агентов являются амиды бетулоновой кислоты α -аланинамиды, нитроксиламид и его его восстановленное производное. Отметим, что α -аланинамиды обладают также умеренным противовоспалительным действием, а по антиоксидантной активности в три раза превосходят дигидрокверцетин.

Диссертационная работа А.Н.Волковой поражает объемом синтетической работы, а полученные результаты имеют несомненную новизну и практическую значимость. Считаю, что Анна Николаевна Волкова является квалифицированным химиком-органиком и заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03- Органическая химия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений
Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН
(420088, Казань, ул. Арбузова, 8),
д.х.н., профессор

Катаев

Катаев Владимир Евгеньевич
тел. (843) 273-93-65
e-mail: kataev@iopc.ru



Подпись *В.Е. Катаев*

ЗАВЕРЯЮ

Начальник отдела ДИО *С.И.*

«02» *февраля* 20 *15* г.