

## ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата химических наук, старшего научного  
сотрудника лаборатории молекулярных биотехнологий  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт  
цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»  
Федерального агентства научных организаций

Слышко Николая Мефодьевича на диссертацию ВОЛКОВОЙ АННЫ  
НИКОЛАЕВНЫ «Синтез новых азотсодержащих производных тритерпеноидов  
лупанового ряда», представленной на соискание ученой степени кандидата химических  
наук по специальности 02.00.03 - органическая химия

Известно, что природные производные тритерпеноидов лупанового ряда – бетулин, бетулоновая и бетулиновая кислота обладают разнообразной фармакологической активностью, в частности, цитотоксичностью по отношению к различным типам опухолевых клеток. Накоплено большое количество информации о их воздействии на митохондриальные пути апоптоза раковых клеток и получен обширный ряд простых производных лупановых тритерпеноидов. Совокупность известных данных свидетельствует о перспективности получения новых производных лупановых тритерпеноидов, позволяющих варьировать изменять различные физико-химические параметры этих соединений. Однако превалирующий объем выполненных к настоящему моменту исследований посвящен модификации лупановых производных по положениям C-3 и C-28. Диссертационная работа Анны Николаевны Волковой посвящена, в значительной своей части, исследованиям возможности получения производных по иным положениям углеродного остова - (C-2, C-17, C-19 и C-30). Кроме того, получение новых производных по «традиционным» позициям C-3 и C-28 позволяет расширить объем данных для корректного построения корреляций типа «структура-активность». С учетом изложенного тема диссертационной работы представляется актуальной.

В диссертации приводятся данные литературы о химических модификациях и фармакологической активности соединений лупанового ряда. Несмотря на то, что автор ограничил себя в поиске литературы последними пятью годами, количество использованных для обзора литературных источников (143) свидетельствует о широком интересе к данному направлению. Читается обзор с интересом и дает возможность оценить состояние дел в данной области, что немаловажно для определения вклада диссертанта в развитие этого раздела химии.

В рамках «традиционной» модификации по положениям С-3 и С-28 автором осуществлен синтез значительного количества новых амидов бетулоновой кислоты, содержащих фрагменты различных аминов, в том числе  $\alpha$ -аланина и его метилового эфира, а также аминов спин-меченых соединений. Объем и качество работы, достигнутые соискателем, вызывают уважение. Однако, по этой части работы хотелось бы сделать следующие замечания. 1. Выбор реагентов для модификации проводился, очевидно, по «полочному» принципу и не обнаруживает сколь-либо заметной системы. 2. Поскольку конечной целью работы подразумеваются фармакологические испытания, для однозначности оценки результатов таковых следовало бы, по мнению оппонента, выбрать для модификации конкретный оптический изомер, тем более, что доступность L-изомера и рацемата, в целом сравнимы.

По тем же положениям, С-3 и С-28, диссертантом осуществлена реакция цианэтилирования тритерпеноидов лупанового ряда. Получены данные по влиянию структуры тритерпеноида на состав и выход продуктов реакции. Синтезированы производные лупановых тритерпеноидов, содержащие фармакофорные 1,2,4-(оксадиазол-3-ил)этоксильный или (тетразол-5-ил)этоксильный заместители. Обнаружено, что модификация лупеновой структуры в данной реакции может протекать также и по положению, проработаны условия региоселективности процесса.

Следующая часть работы, получение гетероциклических производных бетулоновой и бетулиновой кислот, содержащих 1,3,4-оксадиазольный заместитель в положении С-17, идеологически соотносится, скорее, с предыдущими частями работы, поскольку связь С-17 – С-28 сохраняется и реальная модификация затрагивает тот же атом С-28.

Далее, диссертантом предложен способ региоселективного синтеза 30-[4-арил(алкил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]луп-20(29)-енов, основанный на последовательном аллильном бромировании изопренового фрагмента, получении азида и катализируемой солями меди(I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения терминальных алкинов к 30-азидолуп-20(29)-енам.

Наконец, автор предложил и апробировал рациональный способ синтеза 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанов через ацилирование луп-20(29)-енов в присутствии кислоты Льюиса и последующей обработки полученных пирилиевых солей аммиаком. Выделены и идентифицированы продукты параллельной реакции с образованием соединений, обладающих фенантро[1,2-*g*]хромоновой и хризено[1,2-*g*]хромоновой структурами.

Совокупность проделанной работы и большое количество синтезированных новых соединений позволяет говорить о несомненной научной новизне диссертационной работы,

а положительные результаты проверки фармакологических свойств ряда синтезированных диссертантом соединений на базе медицинского факультета НГУ – о её практической значимости.

Диссертация А.Н.Волковой логично построена, прекрасно написана и оформлена. Строение всех синтезированных соединений установлены надежно, с привлечением современных физико-химических методов. Выводы соответствуют поставленным результатам и существу проделанной работы. К минимальному числу замечаний, возникших при ознакомлении с ней можно отнести следующие:

1. В диссертации на стр. 52 провозглашается не очень убедительное соответствие между высокой гидрофильностью соединения и его биологическим потенциалом, тем более, что данные из литературного обзора не дают оснований для такого вывода.

2.. Имеется незначительное число опечаток и ошибок в списке литературы в ссылках 109, 120, 122, 126, 144 и 147.

Приведенные замечания, однако, не изменяют общую высокую оценку диссертации.

Результаты работы отражены в серии статей, опубликованных в престижных отечественных и международных журналах и в тезисах докладов отечественных и международных конференций. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Сама диссертация является законченной научно-исследовательской работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по синтезу новых азотсодержащих производных тритерпенов лупанового ряда, имеющей существенное значение для расширения синтетических возможностей указанных производных и создания новых фармакологически ценных веществ.

На основании изложенного считаю, что диссертационная работа А.Н.Волковой «Синтез новых азотсодержащих производных тритерпеноидов лупанового ряда», по значимости поставленных и решенных в ней проблем, по научному уровню и объему полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в соответствии с требованиями п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 –органическая химия.

Официальный оппонент  
Старший научный сотрудник лаборатории  
молекулярных биотехнологий Федерального  
государственного бюджетного учреждения науки  
«Институт цитологии и генетики Сибирского  
отделения Российской академии наук»  
Федерального агентства научных организаций,  
630090, г.Новосибирск, ул. Академика Лаврентьева 10  
Тел. (383) 363-49-32\*6139, 8-913-905-03-09  
e-mail: nslynko@mail.ru  
кандидат химических наук  
10 февраля 2015 г.



Н.М.Слынько

Подпись к.х.н. Н.М.Слынько заверяю  
Ученый секретарь ИЦиГ СО РАН  
к.б.н.



Г.В.Орлова