

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Семеновой Марии Дмитриевны
«Синтез новых гетероциклических соединений на основе
пентациклических тритерпеноидов лупанового и урсанового ряда»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.3 - органическая химия.**

Тритерпеноиды, как широко распространенные в природе и практически доступные метаболиты, являются возобновляемым химическим материалом для синтеза новых фармакологически активных соединений. Поэтому проведение целенаправленных синтезов на основе широко представленных в природных источниках тритерпеноидов – урсоловой, бетулиновой и бетулоновой кислот с введением азотсодержащих гетероциклических и бис-гетероциклических заместителей, является актуальным и своевременным, что вполне соответствует современному направлению тонкого органического синтеза и химии гетероциклических соединений.

Диссертационную работу М.Д. Семеновой, судя по автореферату, можно считать значительным вкладом в органическую химию, поскольку автором впервые предложены эффективные подходы к синтезу гетероциклических производных урсоловой кислоты, содержащих фрагменты 2-меркапто-1,3,4-оксадиазола, 3-меркапто-1,2,4-триазола и 2-бензиламино-1,3,4-оксадиазола, основанные на реакциях соответствующих гидразидов урсанового ряда с сероуглеродом или бензилизотиоцианатами.

Соискателем разработаны эффективные методы модификации 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов и 3-меркапто-1,2,4-триазолов, обеспечивающие получение алкилсульфидов гетероциклических тритерпеновых соединений.

Оптимизированы условия CuAAC реакций пропаргиловых эфиров урсанового и лупанового ряда, присоединенных в положении при C-28 или C-3 тритерпенового остова, с 3-азидометил-4-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидом или 2-азидометил-5-арил-1,3,4-оксадиазолами. При этом синтезированы новые бис-азольные производные тритерпеновых кислот с 1,3,4-оксадиазольным или 1,2,5-оксадиазольным фрагментом и 1,2,3-триазольной линкерной группой.

Диссертантом предложены методы синтеза оригинальных α,β -ацетиленовых кетонов на основе последовательности реакции Соногаширы 4-иодфениламида или 4-иодфенэтиламида бетулоновой кислоты с триметилсилилацетиленом и реакции кросс-сочетания продуктов десилилирования с хлорангидридами бензойных кислот. Установлена высокая активность новых α,β -ацетиленовых кетонов лупанового ряда в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями. Выявлены структурные особенности амидинов, влияющие на реакционную способность в процессе образования замещенного пиримидинового цикла.

По результатам биологического скрининга образцов синтезированных соединений выявлены субстанции, обладающие противовоспалительной активностью, и определена взаимосвязь влияния структурных особенностей в пиримидиновом фрагменте на селективность действия. По результатам изучения цитотоксичности гетероциклических производных тритерпеноидов

урсанового и лупанового ряда в отношении опухолевых клеток человека, выявлены перспективные для разработки оригинальных лекарственных субстанций селективные цитотоксические агенты.

Работа выполнена на соответствующем методологическом уровне с обоснованным использованием современных физико-химических методов исследований. Строение молекул всех синтезированных соединений установлено на основании данных ^1H , ^{13}C ЯМР-спектров, в том числе с привлечением спектров двойного резонанса, двумерных спектров, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов.

Отрадно отметить, что по результатам выполнения диссертационной работы опубликованы 5 статей в высокорейтинговых, рецензируемых изданиях (Steroids, Chemistry Select., Chem. Nat. Compounds), материалы диссертации доложены на 6 международных и всероссийских конференциях, что свидетельствует о широкой их апробации. Два образца новых соединений, обладающие цитотоксичностью и противоопухолевой активностью, защищены патентами Российской Федерации.

Диссертационная работа М.Д. Семеновой представляет собой цельное и завершённое исследование, результаты которого обладают научной новизной и практической значимостью.

Замечаний по тексту автореферата не имеется.

Таким образом, диссертационная работа Семеновой Марии Дмитриевны по уровню и объёму выполненных экспериментов, актуальности, степени новизны, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов вполне соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности - 1.4.3 - органическая химия.

**Генеральный директор
Международного научно-производственного
холдинга «Фитохимия»,
заслуженный деятель Республики Казахстан,
лауреат Государственной премии Республики Казахстан
в области науки и техники,
академик НАН РК,
доктор химических наук, профессор**



С.М. Адекенов

Шифр специальности: 02.00.10 - биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ

Республика Казахстан,
100009, г. Караганда,
ул. М. Газалиева, 4
Тел. +77212 433127
info@phyto.kz