

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **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

Пентациклические тритерпеноиды лупанового ряда в течение почти трех десятилетий находятся в области пристального внимания химиков-синтетиков и фармакологов. Практически неисчерпаемые источники растительного сырья и доступность данного класса вторичных метаболитов, обладающих широким спектром биологической активности и низкой токсичностью, являются важной предпосылкой для создания на их основе лекарственных препаратов различного фармакологического действия. Однако низкая растворимость в воде, неблагоприятные параметры адсорбции и метаболизма создают серьезные препятствия на пути их использования в медицине. В связи с этим, синтез новых производных пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда, поиск среди них биологически активных соединений, удовлетворяющих требованиям медицины, и получение новых сведений о зависимости структура - биологическая активность является актуальным и востребованным направлением химии природных соединений.

Диссертационная работа А.Н. Волковой посвящена синтезу новых производных тритерпеноидов лупанового ряда с азотсодержащим фрагментом в положениях С-3, С-28 и наименее представленных в литературе модификантов по положениям С-17 и С-30 лупанового скелета. В результате проведенного исследования автором получена серия новых амидов бетулоновой кислоты, в том числе амидов спин-меченых соединений, разработаны эффективные способы получения цианэтильных производных, представляющих самостоятельный интерес в качестве биологически активных соединений, а также исходных в синтезе производных с отнесенными функциональными группами - амидоксимов, гетероциклических производных с (1,2,4-оксадиазол-3-ил)- или (1,2,3,4-тетразол-5-ил)этоксильным заместителем в положениях С-3 и/или С-28. Исходя из соответствующих ацилгидридов кислот разработаны способы получения бетулоновой и бетулиновой кислот с 1,3,4-оксадиазольным заместителем в положении С-17. На примере бетулоновой кислоты предложено два альтернативных подхода к ключевым ацилгидразидам из хлорангидрида бетулоновой кислоты и из ее гидразида. Разработан эффективный способ региоселективного введения 1,2,3-триазольного цикла в положение С-30, основанный на катализируемой солями Cu(I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения С-30-тритерпеновых азидов к терминальным ацетиленам. Впервые изучено ацилирование луп-20(29)-енов в присутствии кислот Льюиса, ставшее основой для рационального способа получения 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-20,29,30-тринорлупанов и подходом к соединениям с фенантро[1,2-g]хроменовой и хризено[1,2-g]хроменовой структурой.

В результате первичного тестирования полученных соединений *in vitro*, проведенного диссертантом в соавторстве с сотрудниками медицинского факультета НГУ, найдены перспективные для дальнейшего исследования ингибиторы роста опухолевых клеток человека. В результате экспериментов *in vivo* выявлены амиды бетулоновой кислоты с комплексной биологической активностью (противовоспалительной, гепатопротекторной и антиоксидантной), которые могут быть перспективны для коррекции нарушений, вызванных токсическими, метаболическими, воспалительными и другими патогенными факторами.

Таким образом, автором выполнено хорошо спланированное комплексное исследование по синтезу и изучению биологической активности большой выборки новых азотсодержащих производных тритерпеноидов лупанового ряда, обнаружены соединения с противоопухолевой и комплексной биологической активностью, что очень важно при создании лекарственных препаратов нового поколения для лечения различных заболеваний человека.

Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание работы. По материалам диссертационной работы опубликованы 7 статей в журналах из Перечня ведущих научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования результатов диссертаций, тезисы 9 докладов на всероссийских и международных научных конференциях, получен патент РФ.

Считаю, что квалификационная работа «Синтез новых азотсодержащих производных тритерпеноидов лупанового ряда» удовлетворяет всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия, а соискатель А.Н. Волкова заслуживает присвоения ей искомой степени.

Старший научный сотрудник
лаб. биоорганической химии и катализа
Уфимского института химии Российской академии наук
Кандидат химических наук

Подпись Комиссаровой Наталии Григорьевны _____
Ученый секретарь Уфимского института химии РАН,
доктор химических наук



Комиссарова
Наталия Григорьевна

Валеев
Фарид Абдуллович

Уфимский институт химии
Российской академии наук
Проспект Октября, 71
г. Уфа, Россия, 450054
тел. +7(347)2355560, e-mail: ngkom@anrb.ru