

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.

Диссертационная работа Волковой А.Н. посвящена разработке селективных методов модификации доступных природных тритерпеноидов – бетулина, бетулиновой и бетулоновой кислот и синтезе на основе модифицированных соединений новых азотсодержащих производных для последующего изучения в медицинских целях.

В последние десятилетия в области создания новых лекарственных препаратов наблюдается тревожное положение, связанное уменьшением количества вновь вводимых лекарств и резким ростом расходов для их разработки (Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 8840). Одним из путей повышения эффективности работ в этой области является глубокая модификация доступных природных соединений с уже установленными лекарственными свойствами. Рецензируемая работа выполнена в русле данного направления. В ней для модификации использованы доступные пентациклические тритерпены, полученные из коры берез, произрастающих в РФ, - бетулин, бетулиновая, бетулоновая кислоты и их производные. Исходя из хлорангидрида бетулоновой кислоты, природных аминокислот, различных циклических и ациклических аминов, в том числе спин-меченых соединений, Волкова А.Н. успешно синтезировала обширную группу амидов по карбоксильной группе у С-28. В последующих изысканиях соискатель, используя реакционные центры тритерпеноидов лупанового ряда у С-3 и С-28 атомов, изучил основно-катализируемое цианэтилирование этих тритерпенов акрилонитрилом и получил коллекцию моно- ди- и тризамещенных цианоэтильных производных, потребных для проведения последующих синтетических трансформаций по цианогруппам.

Используя методы тонкого органического синтеза, соискатель превратил полученные цианэтильные производные тритерпеноидов в разнообразные тетразольные, 1,2,3-оксадиазольные, 1,3,4-оксадиазольные производные, что в итоге дало новую серию тритерпеноидных соединений, несущих концевые азотсодержащие фармакофорные группы. Очень интересным направлением исследований представляется кислотно-катализируемая трансформация изопропенильного радикала тритерпенов, протекающая под действием $\text{AcCl/ZnCl}_2(\text{AlCl}_3)$, которая после обработки реакционной смеси аммиаком, приводит к образованию 19-(2,6-диметилпиридин-4-ил) производных 20,29,30-тринорлупанов. Тщательное изучение соискателем реакции метилового эфира бетулоновой кислоты с упомянутыми реагентами, позволило не только установить строение продуктов реакции, но и предложить обоснованную схему ее протекания, которая объясняла образование выделенных соединений.

Ряд вновь синтезированных соединений был изучен на различных видах клеточных культур лейкемии и лейкозов. Была установлена цитотоксическая активность соединений, сделан отбор наиболее перспективных веществ для последующего изучения *in vivo*. Последующее изучение наиболее перспективных α -аланинамидов бетулоновой кислоты **6** и **7** на животных показало, что эти соединения являются малотоксичными

веществами, проявляющими умеренное противовоспалительное действие. Среди вновь синтезированных Волковой А.Н. соединений α -аланинамид бетулоновой кислоты **6** был запатентован в качестве корректора цитостатической полихимиотерапии, который потенциировал эффект цитостатиков, в сочетании с гепатопротекторной и противовоспалительной активностью, что свидетельствует о практической значимости данной работы.

Автореферат написан в хорошем доказательном стиле, рассуждения автора подкреплены выверенными схемами реакций, позволяющими читателю легко ориентироваться в материале исследования, практически отсутствуют орфографические ошибки и неточные выражения.

Научная новизна представленной работы сомнений не вызывает. Материалы исследования полностью опубликованы в 7 статьях, 1 патенте и 9 тезисах докладов, представленных на российских и международных конференциях. Поставленные задачи, уровень их решения, актуальность темы, свидетельствуют о том, что диссертационная работа Волковой Анны Николаевны удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

старший научный сотрудник
лаборатории органического синтеза
природных соединений

Полоник Сергей Георгиевич

Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Тихоокеанского института
биоорганической химии им. Г.Б.Елякова
Дальневосточного отделения РАН/ТИБОХ ДВО РАН,
старший научный сотрудник, кандидат химических наук

Почтовый адрес: 690022 г. Владивосток
проспект 100 лет Владивостоку, 159,
тел: 8(232)2319932, e-mail: sergpol@piboc.dvo.ru

Подпись Полоника С. Г. заверяю
Ученый секретарь ТИБОХ ДВО



Красикова И.Н.