

Председателю диссертационного совета
Д 002.198.02 при УФИЦ РАН
д.х.н., проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета Д.002.198.02
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

от « 2 » апреля 2021 года по ознакомлению с диссертационной работой
Петровой Анастасии Валерьевны, представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Председатель комиссии – д.х.н., проф. Ахметова Внира Рахимовна

Члены комиссии:

д.х.н., проф. Зорин Владимир Викторович

д.х.н., доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

Комиссия диссертационного совета Д 002.198.02, ознакомившись с диссертационной работой младшего научного сотрудника лаборатории органических функциональных материалов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Петровой Анастасии Валерьевны на тему «Синтез 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Проблема устойчивости патогенных микроорганизмов к лекарственным препаратам является одной из глобальных угроз здоровью человечества, что делает поиск и разработку новых эффективных лекарственных средств одной из важнейших задач современной органической и медицинской химии. Природные соединения, в первую очередь, растительного происхождения, представляют большой интерес в связи с их

доступностью и широким спектром биологического действия. Использование природных соединений в качестве объектов химических трансформаций с целью получения биологически активных агентов, среди которых растительные тритерпеноиды однозначно занимают лидирующие позиции, стало одним из активно развивающихся направлений органического синтеза. *N*-Содержащие ациклические и гетероциклические функциональные группы зарекомендовали себя в качестве наиболее значимых фармакофорных фрагментов, поэтому модификация тритерпеноидов путем введения таких заместителей является одним из приоритетных направлений органической и биоорганической химии.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад Петровой Анастасии Валерьевны состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и интерпретации полученных результатов; формулировке основных научных выводов; представлении результатов работы на конференциях; подготовке материалов к публикации в научных журналах. Все данные и результаты, представленные в диссертации, принадлежат автору и получены им лично.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность представленных результатов обеспечена тщательностью проведения экспериментов и применением современных физико-химических методов исследования. Строение впервые полученных соединений доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, в том числе с применением двумерных корреляционных методик.

4. Научная новизна и практическая значимость

Путем последовательных трансформаций (озонолиз, взаимодействие с PCl_5) синтезирован новый метил 2-циано-3,4-секо-5-алкинил-олеан-9(11),12(13)-диен-28-оат. Cu(I) -Катализируемым 1,3-диполярным циклоприсоединением (CuAAC) C_{19} - и C_5 -алкинилпроизводных ряда лупана и олеанана с различными азидами получены новые C_{19} - и C_5 -(1,2,3-триазилил)-производные. Впервые показана возможность введения тройной связи через NH -группу индольного цикла и C_{28} -альдегидную группу с получением оригинальных алкинилпроизводных – ключевых полупродуктов в синтезе потенциально активных оснований Манниха. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезированы гибридные молекулы с фрагментами 1,2,3-триазолила или вторичного

амин, конъюгированные через аминокислотный линкер. Впервые в CuAAC реакцию были вовлечены глубоко модифицированные лупановые А-секо моно- и диазидо-тритерпеноиды с получением производных с фрагментом триазола. При проведении реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот с использованием пропаргиламина гидрохлорида впервые выделены и охарактеризованы C17-метилоксазолилпроизводные, образующиеся *in situ* в качестве продуктов внутренней циклоизомеризации. Показана возможность вовлечения в конденсацию Кневенагеля бетулонового альдегида и метил 2-циано-3,4-секо-4-аль-олеаноата с дицианометаном с получением C28- и C24-непредельных нитрилов. В результате скрининга синтезированных соединений выявлены лидеры – 28-нор-17-(5-метилоксазол-2-ил)-2-циано-3,4-секо-луп-4(23),20(29)-диен и метил 3,4-секо-2-(1*H*-тетразол-5-ил)-луп-4(23),20(29)-диен-28-оат, обладающие противоопухолевой активностью *in vitro* в отношении клеток лейкемии, меланомы, немелкоклеточного рака легких, рака толстой кишки, ЦНС, яичников, почек, предстательной и молочной железы. Для 3-*O*-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ена установлена ингибирующая активность к α -глюкозидазе (IC₅₀ 0.04 μ M) как перспективного противодиабетического агента.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Материалы диссертации полностью отражены в 9 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ и включенных в Web of Science и Scopus. Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Khusnutdinova, E.F. Synthesis of Lupane Mono- and Bis-C19-(1,2,3-triazolyl)-triterpenoids by "Click" Reaction / E.F. Khusnutdinova, P. Brémond, **A.V. Petrova**, O.S. Kukovinets, O.B. Kazakova // Letters in Organic Chemistry. – 2017. – V. 14. – No. 10. – P. 743-747.
2. Khusnutdinova, E.F. Synthesis and cytotoxicity of 28-*N*-propargylaminoalkylated 2,3-indolotriterpenic acids / E.F. Khusnutdinova, **A.V. Petrova**, O.S. Kukovinets, O.B. Kazakova // Natural Product Communications. – 2018. – V. 13. – No. 6. – P. 665-668.
3. Khusnutdinova, E.F. *N*-propargylation of indolo-triterpenoids and their application in Mannich reaction / E.F. Khusnutdinova, **A.V. Petrova**, G.M. Bashirova, O.B. Kazakova // Molbank. – 2019. – V. 2. – Article No. M1065.
4. **Петрова, А.В.** Синтез и аминоалкилирование тритерпеновых пропаргилальдиминов / **А.В. Петрова**, Э.Ф. Хуснутдинова, А.Г. Мустафин, О.Б. Казакова // Журнал органической химии. – 2020. V. 56. – No. 1. – P. 140-143.

5. Khusnutdinova, E. F. Synthesis of C17-[5-methyl-1,3]-oxazoles by *N*-propargylation of triterpenic acids and evaluation of their cytotoxic activity / E. F. Khusnutdinova, A. V. Petrova, A. N. Lobov, O. S. Kukovinets, D. S. Baev, O. B. Kazakova // Natural Product Research. – 2020. – DOI: 10.1080/14786419.2020.1744139. Version of Record online: 28 March 2020.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация соответствует отрасли науки «Химические науки» и паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия, а именно пунктам:

- 1 – Выделение и очистка новых соединений;
- 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
- 7 – Выявление закономерностей типа «структура-свойство»;

7. Ценность научных работ соискателя

Впервые в ряду тритерпеновых кислот обнаружена внутренняя циклизация алкиниламидной группы, образующейся в процессе их *N*-пропаргилирования с использованием гидрохлорида пропаргиламина, с образованием метилоксазолилпроизводных. Впервые реакции алкилирования и Манниха были применены к индоло-тритерпеноидам путем введения заместителя к атому азота индольного цикла. Впервые осуществлена функционализация тритерпеновых альдегидов по реакции Кневенагеля с получением C28- и C24-непредельных нитрилов. Установлено, что направление реакции цианоэтилирования акрилонитрилом 3-оксотритерпеноидов и выход продуктов реакции зависит от строения полициклического остова. Результаты проделанной работы позволяют выявить важные закономерности «структура-активность» - введение C28-оксазольного и C3-тетразольного фрагментов в тритерпеновый остов придают молекулам противоопухолевую активность. Аналогично, введение C3-тетразольного фрагмента в стероидный остов способствует возникновению антидиабетической активности, что, несомненно, имеет значение для дальнейшей разработки потенциальных фармакологических агентов на основе растительных тритерпеноидов.

8. Научная зрелость соискателя

Петрова Анастасия Валерьевна в ходе выполнения диссертационной работы проявила себя высококвалифицированным специалистом, способным самостоятельно ставить задачи исследования и эффективно их решать. На всех этапах работы над диссертацией Петрова Анастасия Валерьевна проявила высокий уровень как практической, так и теоретической

подготовки. Целеустремленность, настойчивость и широкий кругозор позволили ей выполнить большую, содержательную и сложную в методическом плане диссертационную работу. Петрова Анастасия Валерьевна является зрелым, компетентным специалистом, владеющим необходимыми навыками практической и научной деятельности, по своей квалификации заслуживающим присуждения степени кандидата химических наук.

9. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 81.98% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация **Петровой Анастасии Валерьевны** «Синтез 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленной в диссертационный совет Д 002.198.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации (www.ufaras.ru). Диссертация **Петровой Анастасии Валерьевны** «Синтез 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» может быть принята диссертационным советом Д 002.198.02 к защите по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Талипова Рифката Фаатовича – доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой органической и биоорганической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирского государственного университета»; 450076, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32; факс: +7 (347) 273-67-78, тел.: +7 (347) 229-63-70, e-mail: talipovrf@mail.ru, сайт: <https://bashedu.ru>; ректор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»: д.ф.-м.н., проф. Морозкин Николай Данилович;

Саломатину Оксану Владимировну – кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Академика Лаврентьева, д. 9; факс: +7(383) 330-97-52; тел.: +7(383) 330-88-50; e-mail: ana@nioch.nsc.ru; сайт: www.web.nioch.nsc.ru; врио директора НИОХ СО РАН: д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна.

Рекомендовать ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»; 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, д. 24; факс: +7(8212) 24-22-64; тел.: +7(8212) 24-53-78; e-mail: info@frc.komisc.ru; сайт: <http://komisc.ru/>; директор ФИЦ Коми НЦ УрО РАН: к.и.н. Самарин Алексей Викторович.

Председатель экспертной комиссии:

д.х.н., проф. Ахметова В.Р.

Члены комиссии:

д.х.н., проф. Зорин В.В.

д.х.н., доц. Парфенова Л.В.

«2» апреля 2021 г.

Заключение

о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы

по диссертации Петровой Анастасии Валерьевны, выполненной на тему: «Синтез 1,2,3-триазоллил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Экспертная комиссия в составе д.х.н., проф. Ахметовой В.Р., д.х.н., проф. Зорина В.В., д.х.н., доц. Парфеновой Л.В. рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.
2. Распечатка текста диссертации.
3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат (www.antiplagiat.ru) выявил 17.87% текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них.

Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 17.87% допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Петровой Анастасии Валерьевны, выполненная на тему: «Синтез 1,2,3-триазоллил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации Петровой Анастасии Валерьевны «Синтез 1,2,3-триазалил-, 1,2,3,4-тетразалил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» (система антиплагиат www.antiplagiat.ru).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 2, 6, 7, 9, 11, 15, 17 – содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания.
2. Источники 1, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21 – являются ссылками на научную литературу по данной тематике, а также на литературу оформленную по ГОСТ.

Председатель экспертной комиссии:

д.х.н., проф. Ахметова В.Р.

Члены комиссии:

д.х.н., проф. Зорин В.В.

д.х.н., доц. Парфенова Л.В.

Председатель диссертационного совета Д 002.198.02,

д.х.н., проф., Хурсан С. Л.



Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.198.02,

к.х.н. Цыпышева И.П.

« 2 » апреля 2021 г.

Отчет о проверке на заимствования №1



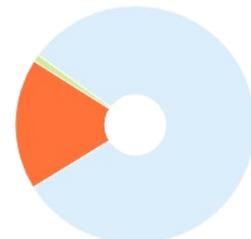
Автор: Петрова Анастасия Валерьевна
 Проверяющий: (dissovetioh@anrb.ru / ID: 6855117)
 Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://users.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 24
 Начало загрузки: 31.03.2021 11:35:45
 Длительность загрузки: 00:00:59
 Имя исходного файла:
 2021_PetrovaAV_disser.pdf
 Название документа: 2021_PetrovaAV_disser
 Размер текста: 1 кБ
 Символов в тексте: 233061
 Слов в тексте: 28479
 Число предложений: 3164

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.)
 Начало проверки: 31.03.2021 11:36:45
 Длительность проверки: 00:00:58
 Комментарии: не указано
 Поиск перефразирований: да
 Модули поиска: Цитирование, Интернет



ЗАИМСТВОВАНИЯ

17,87%

САМОЦИТИРОВАНИЯ

0%

ЦИТИРОВАНИЯ

0,15%

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ

81,98%

Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.
 Самоцитирования — доля фрагментов текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа, по отношению к общему объему документа.
 Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общеупотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.
 Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.
 Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.
 Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.
 Заимствования, самоцитирования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа. Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Источник	Ссылка	Актуален на	Модуль поиска
[01]	5,34%	Диссертация	http://web.nioch.nsc.ru	21 Янв 2020	Интернет
[02]	2,03%	Аддукты Михаэля левогликозенона с циклогексаном и тетраломом: свойства, и...	http://ufaras.ru	11 Июл 2020	Интернет
[03]	1,45%	https://disser.spbu.ru/files/2018/disser_e_a_popova.pdf	https://disser.spbu.ru	11 Июл 2020	Интернет
[04]	0%	https://disser.spbu.ru/files/2018/disser_e_a_popova.pdf	https://disser.spbu.ru	04 Июн 2019	Интернет
[05]	1,5%	Синтез бензаннелированных гетероциклических систем на основе каскадных пре...	http://d21221705.samgtu.ru	02 Окт 2018	Интернет
[06]	1,45%	http://www.chem.anrb.ru/images/Documens/Dissers/DubovickiSN/disser.pdf	http://chem.anrb.ru	15 Дек 2018	Интернет
[07]	1,28%	Новые нерацемические гетероциклические аллоколхициноиды и наночастицы н...	https://diss.unn.ru	30 Окт 2019	Интернет
[08]	0,07%	Синтез новых азотсодержащих производных тритерпеноидов лупанового ряда	http://web.nioch.nsc.ru	01 Дек 2020	Интернет
[09]	1,25%	Диссертация	http://web.nioch.nsc.ru	11 Дек 2016	Интернет
[10]	0%	https://esu.citis.ru/dissertation/0uAzG00KHFM15JHeA2cLb00	https://esu.citis.ru	20 Мар 2018	Интернет
[11]	0,85%	тексты	http://book.uraic.ru	25 Ноя 2017	Интернет
[12]	0,54%	Pentacyclic triterpenoids with nitrogen- and sulfur-containing heterocycles: synthesis a...	https://doi.org	04 Сен 2018	Интернет
[13]	0,43%	Диссертация	http://web.nioch.nsc.ru	12 Дек 2016	Интернет
[14]	0,19%	Novel Apoptotic Regulators in Carcinogenesis (2/2)	https://doi.org	22 Ноя 2018	Интернет
[15]	0,28%	BCJ-4-2018.pdf	http://bcj.rusoil.net	28 Дек 2019	Интернет
[16]	0,26%	Синтез и противовирусная активность некоторых производных моно-, сескви- и д...	http://ipac.ac.ru	06 Ноя 2018	Интернет
[17]	0,28%	Автореферат	http://web.nioch.nsc.ru	26 Окт 2017	Интернет
[18]	0,29%	2803126x.pdf(legacy) (1/2)	http://digibug.ugr.es	27 Ноя 2018	Интернет
[19]	0,05%	Диссертация	http://web.nioch.nsc.ru	12 Дек 2016	Интернет

[20]	0,32%	A convergent synthesis of novel alkyne–azide cycloaddition congeners of betulinic acid ... https://doi.org	11 Мая 2018	Интернет
[21]	0,15%	не указано	раньше 2011	Цитирование
