

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио Председателя Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор химических наук, профессор



В.П. Захаров
В.П. Захаров

« 3 » октября 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

Диссертация «Синтез 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), в лабораториях органических функциональных материалов и биорегуляторов насекомых.

В период подготовки диссертации соискатель Петрова Анастасия Валерьевна обучалась в очной аспирантуре (01.10.2015 – 30.09.2019) химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»; работала в должности младшего научного сотрудника лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН (2016 – 2018 гг.), с 2019 г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории органических функциональных материалов УФИХ УФИЦ РАН.

В 2014 г. Петрова Анастасия Валерьевна окончила инженерный факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет» с присвоением квалификации Химик (специальность 020101 – Химия).

Справка об обучении № 14-20, содержащая данные о сдаче кандидатских экзаменов по следующим дисциплинам: иностранный язык (английский) («отлично», 30 мая 2016 г.), история и философия науки (химические науки) («отлично», 26 мая 2016 г.) и по специальности 02.00.03 – Органическая химия («хорошо», 24 января 2018 г.), выдана 18 июня 2020 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный университет».

Научный руководитель – Хуснутдинова Эльмира Фанилевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Петровой Анастасии Валерьевны является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Наиболее существенные научные результаты,

полученные лично соискателем

Личный вклад автора заключается в выполнении химической экспериментальной части работы, сборе и обработке литературных данных, проведении интерпретации и анализа полученных результатов, подготовке и

написании научных статей и тезисов докладов. Соискатель является сформировавшимся специалистом в области органической химии. В ходе выполнения диссертационной работы автором исследованы закономерности протекания реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, Манниха, *N*-пропаргилирования, цианоэтилирования тритерпеновых субстратов различного строения остова.

Достоверность полученных результатов

Надежность и достоверность полученных результатов обеспечена воспроизводимостью экспериментальных данных и использованием современных физико-химических методов установления строения органических соединений: ЯМР-спектроскопии (в том числе, с применением двумерных корреляционных экспериментов) и масс-спектрометрии.

Научная новизна полученных результатов

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) C19- и C5-алкинилпроизводных ряда лупана и олеанана с различными азидами получены новые C19- и C5-(1,2,3-триазолил)-производные. Впервые показана возможность введения тройной связи через *MN*-группу индольного цикла и C28-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 амина, 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 С28- и С24-непредельных нитрилов.

Практическая значимость и ценность результатов

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; осуществлена функционализация тритерпеновых альдегидов по методу реакции Кневенагеля с получением С28- и С24-непредельных нитрилов. Установлено, что направление реакции цианоэтилирования акрилонитрилом 3-оксотритерпеноидов и выход продуктов реакции зависит от структуры полициклического остова.

В результате скрининга синтезированных соединений выявлены 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. 3-*O*-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ен был выявлен как наиболее активный ингибитор α -глюкозидазы (IC_{50} 0.04 μ M).

Полнота изложения материалов диссертации

в опубликованных работах

По теме диссертационной работы опубликовано 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и тезисы 3 докладов на конференциях.

Список статей:

1. **Петрова, А.В.** Синтез новых цианоэтилпроизводных на основе 3-оксотритерпеноидов / Э.Ф. Хуснутдинова, **А.В. Петрова**, А.И. Попцов, А.Н. Лобов, И.Е.

Смирнова, О.С. Куковинец // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 8. – С. 1181-1188.

2. 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.

3. Хуснутдинова, Э.Ф. Синтез и селективная цитотоксичность оснований манниха на основе новых C19- и C28-алкинилтритерпеноидов / Э.Ф. Хуснутдинова, Г.Н. Апрышко, **А.В. Петрова**, О.С. Куковинец, О.Б. Казакова // Биоорганическая химия. – 2018. – Т. 44. – № 1. – С. 104-109.

4. Хуснутдинова, Э.Ф. 1,2,3-триазольные производные на основе глицин- и фенилаланинамидов тритерпеновых кислот / Э.Ф. Хуснутдинова, **А.В. Петрова**, Л.Н. Фасхутдинова, О.С. Куковинец // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 4. – С. 636-639.

5. Хуснутдинова, Э.Ф. Синтез и цитотоксичность индольных производных бетулина, эритродиола и уваола / Э.Ф. Хуснутдинова, **А.В. Петрова**, Г.Н. Апрышко, О.С. Куковинец, О.Б. Казакова // Биоорганическая химия. – 2018. – Т. 44. – № 3. – С. 316-324.

6. 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.

7. 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. – M1065.

8. **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.

9. 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.**

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности


Диссертационная работа Петровой Анастасии Валерьевны соответствует 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».

Диссертация «Синтез 1,2,3-триазолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» Петровой Анастасии Валерьевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, отрасль науки – Химические науки.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Ученого совета Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 28 человек. Принимало участие в голосовании 28 человек. Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 4 от «06» июля 2020 г.

Председатель объединенного научного семинара Ученого совета УФИХ УФИЦ РАН, д.х.н.



Р.Л. Сафиуллин

Секретарь объединенного научного семинара Ученого совета УФИХ УФИЦ РАН, к.х.н.



Е.В. Карасева