

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02
(Д 002.198.02), СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16 июня 2021 г., № 51

О присуждении Петровой Анастасии Валерьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез 1,2,3-тризолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» в виде рукописи по специальности 02.00.03 – Органическая химия принята к защите 14 апреля 2021 г. (протокол заседания № 45) диссертационным советом Д 002.198.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом №370/нк от 20 декабря 2018 года).

Соискатель – Петрова Анастасия Валерьевна, 1992 года рождения, в 2014 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет». С 2015 г. по 2019 г. обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет», где освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 04.06.01

Химические науки, направленность (профиль) образовательной программы Органическая химия (справка об обучении № 14-20 от 18.06.2020 г.).

С 2016 г. по 2018 г. работала младшим научным сотрудником лаборатории биорегуляторов насекомых, с 2019 г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории органических функциональных материалов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в лабораториях биорегуляторов насекомых и органических функциональных материалов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

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

Официальные оппоненты:

Талипов Рифкат Фаатович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»,

Саломатина Оксана Владимировна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук **дали положительные отзывы на диссертацию.**

Официальный оппонент Талипов Рифкат Фаатович в своем положительном отзыве приводит следующие замечания:

1. Считаю, что работа значительно выиграла бы при использовании подхода SAR вместо проведения докинга.
2. Не совсем понятно, за счет чего удалось повысить выход производного бетулина **2** до 89%-ов по сравнению с литературными 78% (стр. 50 диссертации, схема 1 автореферата).
3. Встречаются описки (схема 1.1 стр. 12 дисс., стр. 45 дисс., стр. 63 дисс. 2 абзац сверху, стр. 82 3 строка сверху), неудачные выражения (стр. 55 дисс. 1 строка сверху, стр. 67 2 абзац снизу, стр. 71 3 строка снизу, стр. 74 1 строка сверху), в ссылке 69 (стр. 131 дисс.) пропущен год.

Талипов Рифкат Фаатович отметил, что данные замечания не снижают научного или практического значения диссертационной работы и направлены на улучшение восприятия работы.

Официальный оппонент к.х.н. Саломатина Оксана Владимировна в своем положительном отзыве приводит следующие вопросы и замечания:

1. В Литературном обзоре детально разобрана биологическая активность производных тритерпеноидов, а вот деталям химического процесса не уделено внимания – практически не приведены выходы соединений, не обсуждается селективность процессов, особенности очистки полученных продуктов и т.д., что, на мой взгляд, показало бы потенциал рассматриваемых превращений при планировании синтеза;
2. При проведении модификация тритерпеноидов с помощью реакции Манниха автором были выбраны в качестве альдегидной компоненты

параформ, а аминной – *N*-метилпиперазин и морфолин. С целью расширить возможности применения данной реакции были ли попытки вовлечь во взаимодействие другие альдегиды или амины? Рассматривался ли вариант замены амина на тиол с целью выхода на новых класс соединений?

3. При рассмотрении механизма внутримолекулярной циклизации алкиниламидов тритерпеноидов с образованием С17-метилоксазолил-производных в качестве кислотного катализатора использовалась *n*-толуолсульфокислота. Пробовали ли использовать в качестве катализатора HCl? Поскольку он является продуктом разложения хлористого оксалила, и, возможно, может катализировать протекание процесса циклоизомеризации;

4. Соединение **48**, производное 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-бетулиновой кислоты, содержащее метилоксазольный цикл является одним из соединений-лидеров, однако выход его составляет только 15%, причем получается он в смеси с соответствующим пропаргиламидом. Предпринимались ли какие-либо попытки увеличить выход данного соединения и/или получить его в качестве единственного продукта реакции;

5. В работе присутствует ряд опечаток, пунктуационных ошибок и стилистических неточностей.

Саломатина Оксана Владимировна отметила, что указанные замечания не снижают качества и значимости работы, во многом носят дискуссионный характер, подтверждая тем самым интерес к результатам работы.

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа 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 завершённую научно-квалификационную работу, результаты которой можно использовать для решения важной задачи в области химии природных соединений, а именно расширения спектра применения доступного природного сырья для получения соединений, обладающих

ценными биологическими свойствами. В диссертации разработаны и реализованы эффективные подходы к синтезу новых производных тритерпеноидов лупанового, олеананового и урсанового ряда, важные для получения новых биологически активных веществ природного происхождения и для решения задач современной органической и медицинской химии. По объему выполненной работы, актуальности, поставленным задачам, уровню их решения, завершенности, научной новизне, научной и практической значимости диссертационная работа Петровой Анастасии Валерьевны отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор Петрова Анастасия Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (г. Сыктывкар) в своем положительном отзыве, подписанном, Чукичевой Ириной Юрьевной, доктором химических наук, доцентом, главным научным сотрудником лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); Залевской Ольгой Андреевной, кандидатом химических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Буравлёвым Евгением Владимировичем, кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН и утвержденном ВРИО директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского

отделения Российской академии наук» кандидатом исторических наук Самариным Алексеем Викторовичем, указала, что диссертация Петровой А. В. представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержатся разработки по синтезу новых конкурентноспособных субстанций, обладающих противоопухолевой и антидиабетической активностью и, тем самым, вносит свой вклад в решение проблемы импортозамещения лекарственных препаратов в России.

В отзыве ведущей организации подробно проанализированы все аспекты работы и приведены следующие вопросы и замечания:

1. **ВВЕДЕНИЕ.** Актуальность темы исследования сформулирована нечётко. Автору следовало бы увязать высказанные тезисы общего характера с конкретными объектами исследования. Диссертационная работа посвящена, прежде всего, синтезу новых соединений, методам химической модификации природных пентациклических триперпеноидов, поэтому синтетический аспект весьма важен при формулировке актуальности. Тем более литературный обзор посвящен именно этим вопросам. Следует отметить, что во введении к обсуждению результатов (диссертация) достаточно логично и информативно обсуждается актуальность исследования и представлены структуры стартовых соединений.

2. **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.** Начиная каждый пункт этого раздела, автор излишне повторяет сведения, приведенные в литературном обзоре. При обсуждении химических превращений следовало, прежде всего, кратко дать теоретическую информацию о типе реакции, механизме, возможных проблемах селективности. Все классификационные термины должны быть максимально химически информативны. Например, реакцию Манниха рекомендуется комментировать как аминометилирование, реакцию Кневенагеля как конденсацию альдегидов с активными С–Н кислотами, перегруппировка Бекмана – что подвергается перегруппировке и что образуется и т.д.

Комментируя двухстадийный процесс трансформации ацетильной группы в алкинильную (стр. 50, дисс.), автор пишет: «Для введения фрагмента алкина в

положение С19, 3,28-диацетокси-20-оксо-бетулин **1** вовлекали во взаимодействие с PCl_5 в среде сухого пиридина в присутствии каталитического количества ДМАП с получением соединения **2** с выходом 85%». Следовало пояснить, что на первой стадии идет галогенирование кето-группы с образованием гем-дигалогенида, который далее в условиях реакции (в присутствии основания) подвергается дегалогенированию. Причем возможно образование, как тройной связи, так и сопряженного диена. Что и наблюдается в другом случае (стр. 54), где автор описывает первую стадию как «присоединения двух молекул галогена к карбонильным атомам углерода».

3. В работе очень много примеров некорректных формулировок или терминов. В частности:

- термин «click»-химия следовало пояснить при первом упоминании и далее им не злоупотреблять, так как проведены вполне конкретные химические превращения. В частности, к «click»-реакциям автор относит и 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к алкинам (стр. 50), и аминометилирование по Манниху (стр. 45);

- «гетероциклические функциональные группы» или «гетероциклические производные» (точнее будет: гетероциклические структурные единицы или фрагменты);

- при описании спектральных данных автор часто использует формулировки типа «сигналы тройной связи» или «сигналы амидной связи» в спектре ЯМР ^{13}C » (правильно будет: сигналы атомов углерода ...);

- «синтез *N*-алкилированных индолотритерпеноидов с фрагментами пропаргила» стоило записать как «синтез *N*-пропаргильных производных индолотритерпеноидов»;

- в случае получения амидов – не *N*-пропаргилирование (как для индолов), а *N*-пропаргиламидирование исходных кислот;

- «синтез спейсированных аминокислотами алкинилтритерпеноидов» (если говорить о спейсере как соединительном фрагменте, то следует обязательно упоминать те части молекулы, которые соединяются);

➤ непонятна фраза «глубоко модифицированные лупановые аналоги» (введение и выводы диссертации);

➤ в Оглавлении п. 1.3 записан «Модификация алкинилтритерпеноидов методом реакции Манних» (точнее будет «...методом аминометилирования»);

➤ «вовлечение в Cu-катализируемые «click»-реакцию и реакцию Манниха» (в положениях, выносимых на защиту) следует четко конкретизировать!;

➤ «...1,3-диполярное циклоприсоединение является методом формирования триазольного кольца, который является не только *пассивным линкером*, играя значительную роль как часть фармакофора, но и увеличивает общую гидрофильность молекулы». Что подразумевается под термином «пассивный линкер»?

4. Автором создана богатая библиотека полифункциональных производных циклических тритерпеноидов. Этот набор позволяет выявить определенные зависимости «структура-свойство», оценить роль различных структурных фрагментов (терпеновая часть, гетероциклический фрагмент, углеводный фрагмент, аминокислотный блок и т.д.). Однако такие структурные корреляции в диссертации отсутствуют. Более того, даже не рассматривается строение соединений-лидеров. Автор ограничивается выводами типа «соединение **42** оказалось наиболее активным в отношении...» или «соединение **48** проявило высокую противоопухолевую активность...»

5. При описании результатов метода молекулярного моделирования (разд. 2.4.1) фигурируют два соединения **48** и **42**. По тексту непонятно, о каком соединении идет речь или исследованы оба соединения? Нет никаких выводов по этой интересной части работы.

6. При анализе полученных результатов не приводятся данные относительно биологической активности стартовых тритерпеноидов, обладающих, как известно, собственной биологической активностью, позволяющие корректно сравнивать полученные результаты.

7. К сожалению, диссертант не обсуждает проблему энантиоселективности при получении производных хиральных природных тритерпеноидов. Для новых соединений приведены лишь данные углов удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$ (эксперимент. часть). Однако для исследуемых автором производных этот вопрос является принципиальным.

8. Каким образом был решен вопрос о стереохимии при атоме углерода C-2 для следующих производных: **81-84, 88** (диссертация, схемы 2.14-2.16, страницы 72, 73, 77), **73-75, 77, 81** (автореферат, схемы 12-14, страницы 18-20)? При указанном атоме углерода во всех случаях находятся два цианоэтильных фрагмента.

9. В экспериментальной части не указано, по каким методикам получены исходные вещества – **50, 52, 59, 87, 92, 93, 94, и 98**. Для соединений **99-104** также не описаны методики их получения, приведены только их характеристики.

10. Странной выглядит фраза из Заключения: «Скрининг противоопухолевой и антидиабетической активности показал перспективность создания тритерпеновых аналогов в качестве основы для направленной разработки биологически активных препаратов».

11. В качестве замечания необходимо отметить небрежное оформление диссертационной работы и автореферата. Присутствует большое число несогласованных предложений, опечаток и технических ошибок.

– выходы продуктов реакций, представленные в тексте работы, не всегда соответствуют представленным на схемах (диссертация, соединения **56-58** и **61**, схемы 2.9, 2.10, страницы 62-63; автореферат, соединения **48-50** и **53**, схема 7, страницы 13-14);

– суммарные выходы продуктов для следующих химических превращений: **29→32+36, 30→34+38** (дисс., схема 2.7, стр. 59), **26→30+34, 28→32+36** (автореферат, схема 5, стр. 12) превышают 100%;

– на схеме 7 автореферата (стр. 13) неверно представлен заместитель для производных **26/43** и **42/44**;

- 2β-цианоэтил-холлонгдиону (**9β**) (экспериментальная часть, стр. 113) соответствует номер **85β**;
- в списке литературы присутствует шесть повторяющихся ссылок – это источники [23] и [46], [26] и [68], [27] и [31], [29] и [89], [34] и [65], [98] и [135]; в тексте диссертации отсутствует отсылка на работу [88];
- имеются замечания по оформлению выходных данных отдельных источников, например, присутствуют ошибки, неточности и/или опечатки в названиях работ [1, 88, 100, 107, 120, 132, 134], в сведениях о томах работ [18, 74, 75, 101, 132, 133, 139] и номерах страниц [79, 109].

В заключении отмечается, что приведенные выше замечания отразились на качестве текста диссертационной работы, однако не уменьшают значимости и объема выполненных Петровой А.В. экспериментальных исследований. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор Петрова Анастасия Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании объединенного семинара по органической химии Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (протокол №6 от 24 мая 2021 г.), присутствовали 24 чел. (категории научный персонал).

Соискатель имеет 23 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 9 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в международные базы научного цитирования Web of Science и Scopus. Результаты работы представлены на 3 Международных и Всероссийских конференциях.

В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационного исследования: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в

рецензируемых научных журналах и тезисов докладов в сборниках научных конференций. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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. – Т. 56. – № 1. – С. 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.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. **Катаева Владимира Евгеньевича**, д.х.н., профессора, главного научного сотрудника лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр

«Казанский научный центр Российской академии наук». Отзыв положительный, содержит следующие замечания:

- Приведенные в автореферате обозначения GI_{50} и LC_{50} используются только в США. В Европе и РФ эти же концентрации принято обозначать как IC_{50} и CC_{50} .

- На стр. 22 автореферата (верхний абзац) опечатка – соединения лидеры проявили активность не при ВЫСОКИХ, а при достаточно НИЗКИХ значениях IC_{50} (1.03-1.95%).

2. **Саватеева Константина Валерьевича**, к.х.н., научного сотрудника проблемной лаборатории физиологически активных веществ, кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина». Отзыв положительный без замечаний.

3. **Спасова Александра Алексеевича** д.м.н., академика РАН, заслуженного деятеля науки РФ, заведующего кафедрой фармакологии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгМУ Минздрава России) и **Бабкова Дениса Александровича**, к.х.н., старшего научного сотрудника лаборатории метаболитных средств Научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгМУ Минздрава России. Отзыв положительный без замечаний.

4. **Штырлина Никиты Валерьевича**, к.х.н., старшего научного сотрудника Научно-образовательного центра фармацевтики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Отзыв положительный без замечаний.

5. **Белоглазкиной Елены Кимовны**, д.х.н., профессора, заведующей лабораторией биологически активных соединений химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Отзыв положительный, содержит следующее замечание:

- были замечены некоторые опечатки, пунктуационные и грамматические ошибки.

6. **Толмачевой Ирины Анатольевны**, к.х.н., старшего научного сотрудника лаборатории биологически активных соединений «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук. Отзыв положительный без замечаний.

7. **Недоли Нины Алексеевны**, д.х.н., PhD. (The Netherlands), профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории непердельных гетероатомных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук. Отзыв содержит следующие замечания:

- имеется ряд опечаток и неточностей, которые не являются принципиальными.

8. **Татаринова Дмитрия Анатольевича**, к.х.н., доцента, старшего научного сотрудника лаборатории Фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук». Отзыв содержит следующие замечания:

1. Взаимодействие соединений **26, 71, 72, 76, 79, 80** с акрилонитрилом правильнее называть не цианоэтилизацией, а реакцией Михаэля.

2. Полученные данные по биоактивности в работе практически не обсуждаются, и автор не делает никаких выводов о влиянии положения, структуры вводимого в тритерпеноидный остов гетероциклического фрагмента, функциональной группы или спейсера.

В отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, теоретическая и практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Петрова Анастасия Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор по специальности 02.00.03 – Органическая химия Галипов Рифкат Фаатович, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» является высококвалифицированным специалистом в области органической и биоорганической химии, в том числе автором научных статей по схожей тематике.

Кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, Саломатина Оксана Владимировна старший научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук является высококвалифицированным специалистом в области органической и медицинской химии, о чем свидетельствуют ее научные труды.

Выбор ведущей организации обусловлен тем, что в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном

исследовательском центре «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» ведутся научные исследования по следующим основным научным направлениям, соответствующим теме диссертационного исследования: фундаментальные проблемы получения физиологически активных соединений на основе синтетических, полусинтетических и природных веществ; фундаментальные проблемы реакционной способности химических соединений, механизмы химических реакций, методология органического и неорганического синтеза. Результаты работ данного коллектива широко известны как в российских, так и международных научных кругах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов и азидов (CuAAC) с использованием катализатора Cu^+ на основе ключевых интермедиатов – **нового** метил 2-циано-3,4-секо-5-алкинил-олеан-9(11),12(13)-диен-28-оата и 19-алкинил-3,28-диацетоксибетулина, получены C5- и C19-(1,2,3-триазолил)-производные ряда олеанана и лупана;

впервые показана возможность введения тройной связи через NH-группу индольного цикла и C28-альдегидную группу тритерпеноидов с получением оригинальных алкинилпроизводных – ключевых полупродуктов в синтезе потенциально биологически активных оснований Манниха;

впервые в CuAAC реакцию были вовлечены соединения с модифицированным скелетом: лупановые А-секо моно- и диазидо-тритерпеноиды с получением производных с триазольным фрагментом;

обнаружено, что при проведении реакции *N*-пропаргилирования тритерпеновых кислот под действием гидрохлорида пропаргиламина наряду с ожидаемыми пропаргиламидами образуются изомерные им C17-метилоксазолилпроизводные – продукты внутримолекулярной циклоизомеризации;

реализован синтез ранее неизвестных С28- и С24-непредельных нитрилов путем взаимодействия бетулонового альдегида или метил 2-циано-3,4-секо-4-аль-олеаноата с дицианометаном в условиях реакции Кневенагеля;

Теоретическая значимость исследования заключается в развитии реакции аминотетирования применимо к индолотритерпеноидам – получена серия оснований Манниха путем введения заместителя к атому азота индольного цикла, функционализации тритерпеновых альдегидов по реакции Кневенагеля с получением ценных для дальнейших модификаций С28- и С24-непредельных нитрилов. Установлено, что на протекание реакции α -цианоэтирования 3-оксо-тритерпеноидов и стероидов влияет структура полициклического остова: для тетрациклических производных наблюдается общее снижение выхода продуктов реакции; для соединений стероидного типа, в которых отсутствуют С4-гемдиметильные группы, присоединение происходит преимущественно по положению С4. Обнаружена внутримолекулярная циклизация алкиниламидной группы тритерпеноидов, проходящая с образованием метилоксазолилпроизводных в процессе *N*-пропаргилирования с использованием гидрохлорида пропаргиламина.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в результате биологического скрининга синтезированных соединений выявлен противоопухолевый эффект 28-нор-17-(5-метилоксазол-2-ил)-2-циано-3,4-секо-луп-4(23),20(29)-диена и метил 3,4-секо-2-(1*H*-тетразол-5-ил)-луп-4(23),20(29)-диен-28-оата *in vitro* в отношении клеток лейкемии, меланомы, немелкоклеточного рака легких, рака толстой кишки, ЦНС, яичников, почек, предстательной и молочной железы. Соединение 3-*O*-[2-(1*H*-тетразол-5-ил)этил]-24-этилхолан-5-ен проявило антидиабетическую активность, ингибируя α -глюкозидазу со значением IC_{50} 0.04 μ M. Полученные результаты вносят вклад в развитие синтетической органической химии, а также имеют существенное значение для создания новых биологически активных препаратов для лечения социально значимых заболеваний.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что экспериментальная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных физико-химических методов установления структуры соединений: масс-спектрометрии, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, в том числе, с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов, ИК-спектроскопии, элементного анализа.

Идея работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по синтезу новых потенциальных лекарственных агентов на основе природных растительных веществ;

использовании современных данных научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях;

использовании современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters), SciFinder (Chemical Abstracts Service), а также полные тексты книг и статей в журналах).

Личный вклад соискателя. Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, при активном участии проведена интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка к публикации научных статей и тезисов докладов.

На заседании 16 июня 2021 г. диссертационный совет пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертация Петровой Анастасии Валерьевны «Синтез 1,2,3-тризолил-, 1,2,3,4-тетразолил- и пропаргиламиноалкильных производных тритерпеноидов» имеет важное научное и практическое значение для решения актуальных проблем органической химии, связанных с реализацией методов модификации природных тритерпеновых соединений, направленных на оптимизацию их биологической активности. Рассматриваемая диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям, содержащимся в пп. 9-11, 13-14 «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, и отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования.

На заседании 16 июня 2021 г. (протокол № 51) диссертационный совет принял решение присудить Петровой Анастасии Валерьевне ученую степень кандидата химических наук по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (Химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 9 докторов наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель диссертационного совета

24.1.218.02 (Д 002.198.02), д.х.н., проф.



/ Хурсан Сергей Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета

24.1.218.02 (Д 002.198.02), к.х.н.

/ Цыпышева Инна Петровна

16 июня 2021 г.