

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-22, 284-56-52, e-mail: presidium@ufaras.ru, presid@anrb.ru

Код организации 81, ОГРН 1030204207582, ИНН 0274064870, КПП 027601001

«УТВЕРЖДАЮ»

08.12.2025

№ 17101-931.1-1966

На № _____

Руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук Мартыненко В.Б.

«08» декабря 2025 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Модификация дитерпеновых и тритерпеновых кислот с использованием многокомпонентных реакций» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН) в научно-исследовательской группе медицинской химии.

В период подготовки диссертации с 01.10.2021 по 30.09.2025 соискатель Смирнова Анна Андреевна обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИЦ РАН). С декабря 2021 года по март 2022 года работала в должности младшего научного

сотрудника лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского института химии (УФИХ) УФИЦ РАН, после чего была переведена на должность младшего научного сотрудника научно-исследовательской группы медицинской химии УФИХ УФИЦ РАН, где и работает по настоящее время.

В 2021 году Смирнова Анна Андреевна окончила химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет». Присуждена квалификация «Химик. Преподаватель химии» по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия», после чего поступила в очную аспирантуру УФИЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) образовательной программы: Органическая химия, которую окончила в 2025 году.

Справка об обучении № 09-24, содержащая данные о сдаче кандидатских экзаменов по дисциплинам: иностранный язык (английский язык) («отлично», 24 июня 2022 г.), история и философия науки (химические науки) («отлично», 20 июня 2022 г.), выдана 07 июня 2024 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы».

Справка о сданных кандидатских экзаменах № 70/652.3, содержащая данные о сдаче кандидатского экзамена специальной дисциплины по научной специальности 1.4.3. Органическая химия («отлично», 20 июня 2024 г.), выдана 10 июня 2025 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением Уфимским федеральным исследовательским центром Российской академии наук.

Научный руководитель – Третьякова Елена Валерьевна, кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник научно-исследовательской группы медицинской химии УФИХ УФИЦ РАН.

Тема диссертации утверждена Ученым советом УФИХ УФИЦ РАН, протокол № 13 от 16 ноября 2021 г.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Смирновой А.А. является цельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), 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; при активном участии проведена интерпретация и анализ полученных результатов, публикация научных статей и тезисов докладов. Соискатель является подготовленным специалистом в области органической химии. В ходе выполнения диссертационной работы автором проведены эксперименты по синтезу с использованием многокомпонентных реакций (МКР) Манниха, Уги, Пассерини и азид-алкинового циклоприсоединения широкого ряда новых производных абиетановых дитерпеноидов и пентациклических тритерпеноидов, содержащих аминотильные, α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразинокарбоксамидные, бис-тетразольные и 1,2,3-триазольные фрагменты.

Достоверность полученных результатов

Структуры синтезированных производных были тщательно охарактеризованы с использованием передовых методов спектрометрического анализа. В частности, применение современной ЯМР-спектроскопии, включающей двумерные корреляционные эксперименты (такие, как COSY,

HSQC, HMBC, NOESY), позволило детально установить связи между атомами в молекулах и подтвердить наличие функциональных групп. Полученные ЯМР-данные были дополнительно подтверждены результатами масс-спектрометрического анализа, обеспечивающего информацию о молекулярной массе соединений. Сопоставление полученных спектральных характеристик с литературными данными для родственных структур подтвердило достоверность установленного строения синтезированных производных и обеспечило высокую степень надёжности результатов.

Сопоставление спектральных характеристик полученных соединений со сведениями о родственных структурах, представленными в литературе, подтвердило правильность установленного строения синтезированных производных и обеспечило высокую достоверность результатов.

Научная новизна полученных результатов

С использованием МКР Манниха, Пассерини, Уги и CuAAC осуществлён направленный синтез новых дитерпеновых и тритерпеновых производных, содержащих аминотильные, α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразиноксикамидные, бис-тетразольные и 1,2,3-триазольные фрагменты. Показана возможность селективного аминотилирования производных хинопимаровой кислоты по различным положениям цикла E с получением новых оснований Манниха. Реализовано аминотилирование имида метил малеопимарата в качестве NH-субстрата в реакции Манниха. Впервые в реакциях Уги и Пассерини исследовано участие дитерпеновых кислот и их производных в качестве карбоксильного, аминного и изоцианидного компонентов. С использованием реакции CuAAC синтезированы ранее неизвестные 1,2,3-триазольные гликозилированные производные дитерпеноидов абитанового ряда.

Теоретическая и практическая значимость и ценность результатов

Посредством реакции Манниха проведена селективная СН- и NH-модификация производных хинопимаровой и малеопимаровой кислот с введением аминотетильного фрагмента в цикл E. Предложен простой и универсальный метод синтеза дитерпенового изоцианида, характеризующийся мягкими условиями, высоким выходом и доступностью реагентов. С использованием в качестве нестандартного изостера карбоновых кислот N-гидроксиимида метил малеопимарата разработан эффективный метод синтеза дитерпеновых α -гидразиноамидов. Показана возможность использования дитерпеновых гидразидов и гидразонов в качестве аминной компоненты в МКР Уги, существенно расширяющая возможности функционализации терпеновых структур методами МКР. Оценка противовирусных свойств синтезированных соединений позволила выявить α -ацил-2,6-диметилфенил-L-тирозино-амид 2,3-дигидрохинопимаровой кислоты с выраженной активностью в отношении вируса гриппа А H1N1 и N-лактозо-1H-1,2,3-триазолил-амид дегидроабиетиновой кислоты, проявивший эффективность в отношении псевдовируса SARS-CoV-2. В результате исследования противоопухолевой активности *in vitro* продукты МКР Пассерини и Уги, полученные на основе 1a,4a-дегидрохинопимаровой кислоты и аминоимида метил малеопимарата, продемонстрировали высокую цитотоксичность в субмикромольных и микромольных концентрациях ($GI_{50} < 2 \mu M$) в отношении различных типов раковых клеток.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертационного исследования опубликованы 11 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и цитируемых в системах Web of Science и Scopus, 1 патент РФ на изобретение, 11 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций.

Основные публикации по теме диссертации:

1. Tret'yakova, E. V. Synthesis and evaluation of diterpenic Mannich bases as antiviral agents against influenza A and SARS-CoV-2 / E. V. Tret'yakova, X. Ma, O. B. Kazakova, A. A. Shtro, G. D. Petukhova, A. M. Klabukov, D. S. Dyatlov, **A. A. Smirnova**, H. Xu, S. Xiao // *Phytochemistry Letters*. – 2022. – Т. 51. – С. 91-96.
2. **Smirnova, A. A.** Synthesis of Mannich Bases Derived from Maleopimarimide / **A. A. Smirnova**, E. V. Tret'yakova, O. B. Kazakova // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Т. 58. – №. 11. – С. 1-4.
3. Tretyakova, E. V. Abietic, maleopimaric and quinopimaric dipeptide Ugi-4CR derivatives and their potency against influenza A and SARSCoV-2 / E. V. Tretyakova, X. Ma, O. B. Kazakova, A. A. Shtro, G. D. Petukhova, **A. A. Smirnova**, H. Xu, S. Xiao // *Natural Product Research*. – 2023. – Т. 37. – №. 12. – С. 1954-1960.
4. **Smirnova, A. A.** Synthesis of Novel Diterpenic Peptides via the Ugi Reaction and Their Anticancer Activities / **A. A. Smirnova**, L. M. Zakirova, I. E. Smirnova, E. V. Tretyakova // *Molbank*. – 2023. – Т. 2023. – M1707.
5. **Смирнова, А. А.** Хемоселективное аминометилирование хинопимаровой кислоты / **А. А. Смирнова**, Е. В. Третьякова // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. – 2023. - Т. 72. – №. 10. – С. 2404-2410.
6. **Smirnova, A. A.** Inhibiting the growth of cancer cells maleopimarate amidoimide bis-1H-tetrazoles synthesized via azido-Ugi reaction / E. V. Tretyakova, **A. A. Smirnova**, O. B. Kazakova // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Т. 34. – С. 509–510.
7. Tretyakova, E. Derivatization of abietane acids by peptide-like substituents leads to submicromolar cytotoxicity at NCI-60 panel / E. Tretyakova, **A. Smirnova**, D. Babkov, O. Kazakova // *Molecules*. – 2024. – Т. 29. – 3532.
8. **Smirnova, A.** New cytotoxic α -aminoacylamide and bis-1,5-disubstituted tetrazole adducts from amino-diterpene molecules by Ugi reaction / **A. Smirnova**, E. Tretyakova, O. Kazakova // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2024. – Т. 104. – №. 3 – e14632.

9. Tretyakova, E. Novel Abietane Type Sugar Triazole Hybrids and Amides against SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and Influenza A / E. Tretyakova, L. Hua, **A. Smirnova**, O. Kazakova, V. Zarubaev, H. Jin, H. Xu, S. Xiao // Asian Journal of Organic Chemistry. – 2024. – Т. 13. – №. 11. – e202400227.
10. **Smirnova, A.** Synthesis and antiviral activity of Mannich bases of dehydroquinopimaric acid and maleopimaric acid alkyl derivatives / **A. Smirnova**, E. Tretyakova, V. Zarubaev // Chemistry of Natural Compounds. – 2024. – Т. 60. – №. 6. – P. 1051-1055.
11. Патент № 2841550 Российская Федерация, МПК C07J63/00 (2025.1), A61K31/56 (2025.1), A61P35/00 (2025.1), A61P35/02 (2025.1). α -Ациламинокарбоксамиды 1a,4a-дегидрохинопимаровой кислоты, способ получения и цитотоксические свойства: № 2024117747 заявл. 27.06.2024: опубл. 09.06.2025 / И. Е. Смирнова, Е. В. Третьякова, **А. А. Смирнова**, Л. М. Закирова; заявитель и патентообладатель УФИЦ РАН. - 11 с.
12. **Smirnova, A. A.** Novel artesunate derivatives via multicomponent reactions with anti-SARS-CoV-2 pseudovirus activity / **A. A. Smirnova**, E. V. Tretyakova, O. B. Kazakova, H. Xu, S. Xiao // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2025. – Т. 51. – №. 6. – P. 2763-2771.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Смирновой Анны Андреевны соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

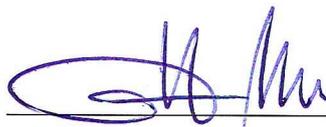
Диссертация «Модификация дитерпеновых и тритерпеновых кислот с использованием многокомпонентных реакций» Смирновой Анны Андреевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасль науки – Химические науки.

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

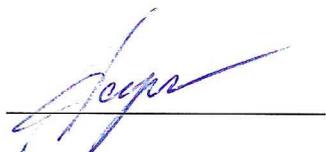
Присутствовало на заседании 33 человека. Принимало участие в голосовании 33 человека.

Результаты голосования: «за» – 33 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол №12 от 24 ноября 2025 г.

Председатель объединённого семинара
УфИХ УФИЦ РАН, д.х.н.


Сафиуллин Р.Л.

Секретарь объединённого семинара
УфИХ УФИЦ РАН, к.х.н.


Юсупова А.Р.