

**РЕШЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА УрФУ 1.4.06.09
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

от «05» июня 2023 г. № 14

о присуждении Коньшевой Анастасии Владимировне, гражданство Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и превращения алкилированных 1-циано-2,3-секотритерпеноидов» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите диссертационным советом УрФУ 1.4.06.09 «27» апреля 2023 г. протокол № 6.

Соискатель, Коньшева Анастасия Владимировна, 1989 года рождения, в 2011 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный университет» по специальности «Химия»;

в 2014 г. окончила очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия;

работает в должности младшего 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.

Диссертация выполнена в 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, Минобрнауки России.

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент, Гришко Виктория Викторовна, Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория биологически активных соединений, заведующий лабораторией.

Официальные оппоненты:

Катаев Владимир Евгеньевич – доктор химических наук, профессор, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань, лаборатория фосфорсодержащих аналогов природных соединений, главный научный сотрудник;

Волчо Константин Петрович – доктор химических наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Отдел медицинской химии, лаборатория физиологически активных веществ, главный научный сотрудник;

Буравлёв Евгений Владимирович – кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Сыктывкар, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений, старший научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 25 работ, из них 11 статей в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и вхо-

дящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, а также глава в монографии и 2 патента РФ на изобретение. Общий объем опубликованных работ по теме диссертации – 7.76 п.л., авторский вклад – 1.98 п.л.

Основные публикации по теме диссертации

статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Pereslavitseva (Konysheva) A.V.**, Tolmacheva I.A., Slepukhin P.A., El'tsov O.S., Kucherov I.I., Eremin V.F., Grishko V.V. Synthesis of A-pentacyclic α,β -alkenenitriles // Chem. Nat. Compd. – 2014. – V. 49. – N. 6. – P. 1059-1066 (0.44 п.л. / 0.08 п.л.) (Scopus, WoS).

2. Grishko V.V., Tolmacheva I.A., **Pereslavitseva (Konysheva) A.V.** Triterpenoids with a five-membered A-ring distribution in nature, transformations, synthesis and biological activity // Chem. Nat. Compd. – 2015. – V. 51. – N. 1. – P. 1193 (1.25 п.л. / 0.42 п.л.) (Scopus, WoS).

3. **Konysheva A.V.**, Tolmacheva I.A., Eroshenko D.V., Grishko V.V. Synthesis of betulin derivatives with an α,β -alkenenitrile in a five-membered ring A // Chem. Nat. Compd. – 2017. – V. 53. – N. 3. – P. 497-500 (0.19 п.л. / 0.08 п.л.) (Scopus, WoS).

4. **Konysheva A.V.**, Tolmacheva I.A., Savinova O.V., Boreko E.I., Grishko V.V. Regioselective transformation of the cyano group of triterpene α,β -alkenenitriles // Chem. Nat. Compd. – 2017. – V. 53. – N. 4. – P. 687-690 (0.19 п.л. / 0.06 п.л.) (Scopus, WoS).

5. **Konysheva A.V.**, Nebogatikov V.O., Tolmacheva I.A., Dmitriev M.V., Grishko V.V. Synthesis of cytotoxically active derivatives based on alkylated 2,3-seco-triterpenoids // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – V. 140. – P. 74-83 (0.56 п.л. / 0.20 п.л.) (Scopus, WoS).

6. **Konysheva A.V.**, Zhukova A.E., Dmitriev M.V., Grishko V.V. Synthesis and intramolecular cyclization of a 2,3-seco-oleanane triterpenoid with an ethylketone fragment // Chem. Nat. Compd. – 2018. – V. 54. – N. 6. – P. 1094-1099 (0.31 п.л. / 0.11 п.л.) (Scopus, WoS).

7. Eroshenko D.V., Krainova G.F., **Konysheva A.V.**, Dmitriev M.V., Grishko V.V. Synthesis, modification, and cytotoxic evaluation of 2,3-secotriterpenic β -ketoesters // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – N. 23-24. – P. 3752-3760 (0.50 п.л. / 0.15 п.л.) (Scopus, WoS).

8. **Konysheva A.V.**, Eroshenko D.V., Grishko V.V. Synthesis, cyclization, and cytotoxic activity of 2,3-secolupane triterpenoids with ethylketone fragment // *Nat. Prod. Commun.* – 2019. – V. 14. – N. 10. – 1934578X19878919 (0.44 п.л. / 0.19 п.л.) (Scopus, WoS).

9. **Конышева А.В.**, Крайнова Г.Ф., Ерошенко Д.В., Дмитриев М.В., Гришко В.В. Превращения А-секо-18 α H-олеанановых гидроксинитрилов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2019 – №. 12. – С. 2252-2261 (0.56 п.л. / 0.17 п.л.) (Scopus, WoS).

10. **Konysheva A.V.**, Grishko V.V. SAR analysis and bioactive potential of C(3) alkylated triterpenoids // *AIP Conference Proceedings.* – AIP Publishing LLC. – 2020. – V. 2280. – N. 1. – 0018484 (0.25 п.л. / 0.13 п.л.) (Scopus).

11. Rybalkina E.Y., Moiseeva N.I., Karamysheva A.F., Eroshenko D.V., **Konysheva A.V.**, Nazarov A.V., Grishko V.V. Triterpenoids with modified A-ring as modulators of P-gp-dependent drug-resistance in cancer cells // *Chem. Biol. Interact.* – 2021. – V. 348. – 109645 (0.69 п.л. / 0.10 п.л.) (Scopus, WoS).

Монографии

12. Tolmacheva I.A., Galaiko N.V., Igosheva E.V., **Konysheva A.V.**, Nazarov A.V., Krainova G.F., Gorbunova M.N., Boreko E.I., Eremin V.F., Grishko V.V. Synthesis and transformations of 2,3-secotriterpene derivatives of betulin // In: *Chemistry and Technology of Plant Substances.* – Waretown (USA): Apple Academic Press. – 2017. – P. 3-25. 395 p (1.38 п.л. / 0.14 п.л.) (Scopus).

Патенты на изобретение

13. Толмачева И.А., Гришко В.В., **Переславцева (Конышева) А.В.**, Бореко Е.И., Еремин В.Ф., Савинова О.В., Кучеров И.И. А-Секотритерпеноиды с фрагментом метилкетона // Патент РФ № 2537840 от 10.01.2015. Бюл. № 1 (0.50 п.л. / 0.07 п.л.).

14. **Коньшева А.В.**, Небогатилов В.О., Толмачева И.А., Гришко В.В., Рыбалкина Е.Ю., Карамышева А.Ф. Метилловые эфиры 3-метил-3-оксо-1-циано-2,3-секо-2-норлуп-20(29)-ен-30-аль-28-овой и 3-бромметил-3-оксо-1-циано-2,3-секо-2-норлуп-20(29)-ен-30-аль-28-овой кислот, проявляющие цитотоксическую активность // Патент РФ № 2632002 от 2.10.2017. Бюл. № 28 (0.50 п.л. / 0.08 п.л.).

На автореферат поступили отзывы от:

1. **Михайловского Александра Георгиевича**, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры общей и органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Без замечаний.

2. **Балтиной Лидии Ашрафовны**, доктора химических наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского института химии — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук. Без замечаний.

3. **Лузиной Ольги Анатольевны**, доктора химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук. Без замечаний.

4. **Зайцева Владимира Петровича**, кандидата химических наук, доцента-исследователя кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва. Содержит замечания об отсутствии пояснений стереонаправленности первой реакции восстановления и присоединения реактива Гриньяра к стартовым соеди-

нениям 1,2; объяснений расщепления сложноэфирной группы соединений **31** и **33** в случае длительного кипячения со спиртовым раствором щелочи; опечатке в условия реакции в схеме 6 и об отсутствии в автореферате механизма образования лактона 67 и 68.

5. Ли-Жуланова Николая Сергеевича, кандидата химических наук, научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук. Содержит замечания по поводу опечаток в тексте автореферата.

6. Недопёкиной Дарьи Александровны, кандидата химических наук, научного сотрудника лаборатории органического синтеза Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Содержит вопросы о возможных интермедиатах реакции циклизации бромпроизводных тритерпеноидов и цитотоксических свойствах наиболее активного лупанового бромметилкетона.

7. Петровой Анастасии Валерьевны, кандидата химических наук, научного сотрудника группы медицинской химии Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Без замечаний.

8. Попова Сергея Александровича, кандидата технических наук, старшего научного сотрудника лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук. Содержит замечание по поводу некорректности применения фразы «Окисление соединения 60 системой $\text{POCl}_3/\text{AlCl}_3/\text{DMF}$ привело к раскрытию...».

Выбор официальных оппонентов обосновывается их широкой известностью в профессиональном сообществе и высоким уровнем их научных достижений и исследований в области органической химии и химии природных соединений, что также подтверждается публикациями в ведущих российских и зарубежных рецензируемых изданиях.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи, связанной с разработкой способов получения 3-метил- и 3-этилзамещенных 1-циано-2,3-секотритерпеноидов на основе доступных производных тритерпеноида бетулина, исследованием возможности структурной трансформации и внутримолекулярной циклизации С(3) алкилированных производных и оценкой противоопухолевой и противовирусной активности полученных соединений, имеющей значение для органической химии и химии природных соединений.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренней целостностью. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- разработаны методы синтеза 3-алкилзамещенных 1-циано-2,3-секотритерпеноидов, включающие в качестве основной стадии алкилирование реактивом Гриньяра тритерпеновых А-циклических гидроксиминокетон или 2,3-секо-альдегидонитрилов;

- установлены основные закономерности протекания основно-катализируемой реакции внутримолекулярной нитрил-анионной циклизации полученных 3-алкил-1-циано-2,3-секотритерпеноидов и их производных;

- разработан метод стереоселективного восстановления 3-метил-3-кетон с образованием (3*R*)-гидроксинитрилов, внутримолекулярной цикли-

зацией которых в кислотнo-катализируемых условиях синтезированы шестичленные алкенкетоны и семичленный лактон;

- выявлена выраженная ингибирующая активность в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) и герпеса простого I типа (ВГП-1) впервые синтезированного 3-метил-1-циано-19 β ,28-эпокси-2,3-секо-2-нор-18 α H-олеан-3-он. Высокая цитотоксическая активность и проапоптотический механизм действия обнаружены у метилового эфира 3-бромметил-3-оксо-1-циано-2,3-секо-2-норлуп-20(29)-ен-30-аль-28-овой кислоты.

Значение диссертационного исследования для практики:

- разработаны альтернативные препаративные методы получения новых тритерпеноидов с фрагментами метил- и этилкетона в кольце А, наиболее эффективный из которых позволяет синтезировать в 3 стадии 3-метил-1-циано-19 β ,28-эпокси-2,3-секо-2-нор-18 α H-олеан-3-он с вирусингибирующими свойствами в отношении ВГП-1 и ВИЧ-1 (EC₅₀ 45,1 и 15,4 мкМ; ХТИ 10,4 и 9,4 соответственно);

- получены 3-алкилзамещенные А-пентациклические α,β -алкеннитрилы, в том числе метиловый эфир 3-метил-1-циано-2-норлуп-1(3),20(29)-диен-28-овой кислоты, проявивший умеренную вирусингибирующую активность в отношении ВИЧ-1 (EC₅₀ 83,6 мкМ) и высокий уровень химиотерапевтического индекса (ХТИ 93,7);

- получены (3R)-гидроксипроизводные – удобные интермедиаты для синтеза таких соединений, как (3R)-3-ацетокси-3-метил-1-циано-19 β ,28-эпокси-2,3-секо-2-нор-18 α H-олеанан, активный в отношении ВГП-1 (EC₅₀ 39,5 мкМ, ХТИ 22,5), а также семичленный лактон и шестичленные алкенкетоны;

- разработан препаративный метод бромирования А-секокольца 3-алкил-3-кетонов, позволяющий синтезировать перспективный противоопухолевый агент – метиловый эфир 3-бромометил-3-оксо-1-циано-2,3-секо-2-норлуп-20(29)-ен-30-аль-28-овой кислоты – высокотоксичный (IC₅₀ 0,8–25,4

мкМ) в отношении 11 линий культур опухолевых клеток, включая лекарственно-устойчивые варианты;

- впервые синтезированы тритерпеновые производные, активные в отношении ВГП-1 и ВИЧ-1, которые могут быть использованы в качестве интермедиатов новых противовирусных агентов;

- установлено, что метиловый эфир 3-бромметил-3-оксо-1-циано-2,3-секо-2-норлуп-20(29)-ен-30-аль-28-овой кислоты перспективен в качестве терапевтически значимого противоопухолевого агента и требует дальнейших биологических исследований.

На заседании 05 июня 2023 г. диссертационный совет УрФУ 1.4.06.09 принял решение присудить Конышевой А.В. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет УрФУ 1.4.06.09 в количестве 23 человек, в том числе 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

УрФУ 1.4.06.09

Ученый секретарь

диссертационного совета

УрФУ 1.4.06.09

05.06.2023 г.



 Русинов Владимир Леонидович

 Пospelова Татьяна Александровна