ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ковалевой Ксении Сергеевны «Синтез биологически активных производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Метаболиты растительного происхождения рассматривают как перспективную платформу для создания биологически активных соединений. Широкое распространение в качестве синтонов для синтеза лекарственных препаратов получили соединения класса моно- и дитерпеноидов. Подход, связанный с синтезом библиотек новых соединений, выявление соединений лидеров и изучение взаимосвязи структура-активность, хорошо себя зарекомендовал и широко применяется для создания новых лекарственных препаратов. Диссертационная работа Ковалевой Ксении Сергеевны посвящена дизайну и синтезу библиотек новых агентов на основе простых реакций доступных соединений терпенового ряда, а также установление взаимосвязи структура-активность в отношении широкого спектра вирусных инфекций и опухолевых клеток глиобластомы *in vitro* и *in vivo*. Для решения поставленных задач автор провел масштабную синтетическую работу по созданию библиотек соединений на основе гидразонов бициклических монотерпеноидов (+)-камфоры, (-)-фенхона, а также дитерпеноида – (+)-дигидроабиетиламина с привлечением современных методов органического синтеза: реакций конденсации, нуклеофильного замещения, тионирования, гомогенного и гетерогенного катализа. Необходимо заметить, что многие реакции протекали с количественными выходами. В реакции трехкомпонентной конденсации первичного амина, формальдегида и 2-меркаптоэтанола разработан метод синтеза нового 1,5,3-оксатиазепанового гетероциклического фрагмента.

Диссертант не ограничился только синтетической работой, была изучена биологическая активность синтезируемых соединений. Для производных камфоры и фенхона проведен первичный скрининг противовирусной активности и установлена взаимосвязь структура-противовирусная активность. Автором впервые показано, что соединения, содержащие в структуре дитерпеновый дигидроабиетиновый структурный блок и фармакофорные группировки способны эффективно ингибировать фермент репарации TDP1 и способны проявлять синергический эффект с противоопухолевым препаратом темозоломидом на клетках глиобластомы. Соединения-лидеры не проявляли токсичности (CC_{50} > 100 мкМ) на различных клеточных линиях, что внушает большую надежду в дальнейших исследованиях.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, так как они базируются на качественном экспериментальном материале, строение полученных

соединений надежно доказано с использованием современных физических методов ЯМР (^{1}H, ^{13}C), в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов, масс-спектрометрии высокого разрешения и метода РСА.

Однако, при прочтении автореферата возникло несколько замечаний, не снижающих ценность, актуальность и научный характер проведенной работы. Прежде всего, они касаются небольших опечаток:

Схема, 18 соединение 32а – опечатка в структуре соединения.

Для некоторых соединений, например, на рисунке 5 отсутствуют доверительные интервалы.

Представленная диссертационная работа является завершенным научным исследованием, по актуальности и новизне, научной и практической значимости отвечающей всем требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а автор, Ковалева Ксения Сергеевна, безусловно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Зав. лабораторией фосфорсодержащих аналогов природных соединений
ИОФХ им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН
чл.-корр. (органическая химия), дхн, профессор Владимир Федорович Миронов

Научный сотрудник, кхн (02.00.03 – органическая химия) Ольга Викторовна. Цепаева

420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8 ИОФХ им. А.Е.Арбузова,
tsepaeva@iopc.ru (843) 273-93-65

Подпись Миронова В. Ф.
Подпись Цепаевой О. В.
Заверяю нач. отд. ДО
Гизатуллина Л. И.
"3" декабря 20 20 г.

ИОФХ им. А.Е. Арбузова
ИНН 1655022127
КПП 166045004