

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Ковалевой Ксении Сергеевны

«Синтез биологически активных производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Органическая химия во многих своих направлениях направлена на решение медицинских и биомедицинских задач. В настоящее время поиск новых эффективных молекул обладающих противовирусной активностью крайне актуальна. Одной из самых сложных задач создать на основе органических молекул специфические лекарственные средства в области социально-значимых заболеваний. Более перспективно, в этом направлении, всегда выступают соединения природного происхождения и дальнейшая их модификация. В связи с этим разработка новых биологически активных соединений на платформе природных соединений является не только заведомо продуктивным, но и чрезвычайно **актуальным** направлением современных исследований в области органической химии.

К.С. Ковалева показала объемный труд и провела огромную синтетическую работу по синтезу библиотек производных трех природных соединений – (+)-камфоры, (-)-фенхона и дегидроабиетиламина. Модификация первых двух проводилась в форме соответствующих гидразонов, которые подвергались таким модификациям как бис-алкилирование, эффективная конденсация с формальдегидом и этан-1,2-дитиолом (при катализе Sm(III)), ацилирование ацилхлоридами и смешанными ангидридами. Дегидроабиетиламин модифицировали схожим образом. Дополнительно была разработана конденсация с бета-меркаптоэтанолом и формальдегидом, общность которой была установлена также для ряда модельных субстратов. Также синтезированы библиотеки *N*-карбамоильных и *N*-тиокарбамоильных производных дегидроабиетиламина. Последние также рассматривались как предшественники ряда *N,S*-гетероциклов, что было успешно реализовано. Вызывает огромное уважение, проделанная работа по выявлению биологической активности полученных соединений. Помимо выявленной противовирусной активности, было установлено, что ряд соединений является ингибиторами тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1). Нельзя не отметить, что были сделаны предположения по установлению

зависимости «структура-биологическая активность». Крайне важно, что диссертант не только предоставляет факты и интерпретирует их, делая правильные обоснованные выводы.

Диссертационная работа (168 стр.) построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка литературы, насчитывающего 154 источника.

Литературный обзор (43 стр., 122 ссылки) в котором рассмотрены способы превращения первичной аминогруппы в циклический амин по реакции циклоконденсации (это превращение широко используется в самом диссертационном исследовании), а также лактамы и циклические имиды. Рассмотрены реакции первичной аминогруппы с этиленгликолем (этан-1,2-дитиолом) и двумя эквивалентами формальдегида, приводящие к образованию 1,5,3-диоксазепанов (1,3,5-дитиазепанов), а также трансаминирование последних. Рассмотрен синтез роданинов, что также напрямую перекликается с подходами, использованными при получении диссертантом собственных результатов. Также рассмотрены реакции иминов, мочевин, а также способы формирования различных гетероциклов из мочевин и тиомочевин. Стоит отметить небольшое, на мой взгляд замечание, было бы намного комфортнее воспринимать целостность литературного обзора, если бы он имел общее название. Так же, на мой взгляд, литературный обзор можно было бы немного сократить, так как он занимает больше объема диссертации чем само исследования. Однако, в качестве положительных сторон, не могу не отметить качество и количество используемых источников.

Как показано в литературном обзоре, выбор аминогруппы и/или имиона в качестве основы для создания необходимого в поиске биологической активности разнообразия библиотек новых соединений на основе природных веществ является исключительно оправданным, поскольку открывает путь к самому широкому кругу гетероциклических систем.

Новизна полученных диссертантом результатов очевидна. Синтезирована широкая библиотека производных трех природных соединений – (+)-камфоры, (-)-фенхона и дегидроабиетиламина. Исследована впервые трехкомпонентная реакция первичных аминов с 2-меркаптоэтанолом и формальдегидом, приводящая к образованию 1,5,3-оксатиазепанов. Реакция изучена для ряда модельных субстратов, опубликована в виде короткого сообщения, а также применена для модификации дегидроабиетиламина. Описан целый ряд новых гетероциклических производных дегидроабиетиламина и изучена их

биологическая активность. Важно, что у ряда *N*-ацилгидразонов камфоры обнаружена противовирусная активность.

Экспериментальная часть выполнена на самом высоком уровне и не вызывает нареканий.

Достоверность результатов не вызывает сомнений. Все представленные в экспериментальной части диссертации соединения выделялись препаративно. Все соединения тщательно охарактеризованы методами ^1H , ^{13}C ЯМР, часто с привлечением спектроскопии двойного резонанса ^1H - ^1H , ^1H - ^1H COSY и гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции, масс-спектрометрии высокого разрешения. Где это было возможно, структура подтверждалась также методом РСА. Кроме того, полученные диссертантом результаты большей частью опубликованы в международных рецензируемых изданиях и, таким образом, прошли апробацию в международном экспертном сообществе.

Также очевидна практическая значимость диссертации, которая заключается в разработке новых направлений модификации широкодоступных природных соединений обладающих противовирусными свойствами. Помимо противовирусной активности, полученные соединения проявили ингибиторную активность в отношении важнейшего компонента системы репарации ДНК - фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1).

Представленные в диссертационном исследовании результаты полно отражены в автореферате и опубликованных статьях, представлены на научных мероприятиях. Особо следует отметить полученные патенты (и/или решение о выдаче таковых).

Замечаний принципиального характера практически нет. В качестве **замечаний** отметим следующие:

1. Фраза в научной новизне «... отработаны методы получения соединений...» звучит больше как практическая значимость, а вот фраза в разделе практическая значимости «...в ходе исследования обнаружен новый класс ингибиторов ферментов..» больше подходит под научную новизну.
2. Стр. 57 диссертации содержит фразу «...соединения **130a-g** обладают оптической активностью и являются левовращающими, то есть имеют знак (-)». Хотелось бы увидеть угол отклонения и как он определялся.
3. Стр. 68 диссертации приведены результаты исследования реакции в присутствии различных катализаторов. Осталось непонятным, почему автор выбрал $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, при этой в таблице 2 указано, что в отсутствии какого либо катализатора выход продукта 810%, что тоже

4. Стр. 75 диссертации, осталось не очевидным выбор в качестве каркасных фрагментов – 1-адамантановый и 2-адамантановый цикл, а в качестве линкеров: группировки мочевины, тиомочевины, амидный и тиамидный. Возможно нужно было еще раз сослаться на литературный обзор или сделать небольшую оговорку важности этих фрагментов в структуре конечной молекулы.

Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы. Таким образом, диссертация Ковалевой Ксении Сергеевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний и изложены новые научно обоснованные технические, технологические и иные решения и разработки, имеющие существенное значение для развития страны, что соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения научных степеней» (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

директор Исследовательской школы
химических и биомедицинских технологий
ФГАОУ ВО Томского политехнического
университета

Марина Евгеньевна
Трусова

Тел.: +7 (906) 958-31-71

Заверяю Ученый секретарь ТПУ

Ольга Афанасьевна Ананьева

