

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский Государственный  
Университет» Правительства Российской Федерации



С.В. Микушев

« 18 » *ноябрь* 2020 года

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Природные соединения традиционно являются богатым источником прототипов лекарственных препаратов. Считается, что, поскольку в ходе своей биосинтетической сборки само природное вещество и его фрагменты являлись субстратами различных ферментов (и диссоциирующими от таковых продуктами ферментативных реакций), в структуре природных веществ некоторым образом «запрограммирована» способность выступать в качестве лигандов белковых мишеней и проявлять в результате разнообразную биологическую активность. 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.

К.С. Ковалева осуществила масштабную синтетическую программу по синтезу библиотек производных трех природных соединений – (+)-камфоры, (-)-фенхона и дегидроабиетиламина. Модификация первых двух проводилась в форме соответствующих гидразонов, которые подвергались таким модификациям как бисалкилирование, 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 дегидроабетиламина. Последние также рассматривались как предшественники ряда *N,S*-гетероциклов, что было успешно реализовано. Особо следует отметить обширную работу по выявлению биологической активности полученных соединений. Помимо выявленной противовирусной активности, было установлено, что ряд соединений является ингибиторами тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1). Последнее, как было показано диссертантом, определяет усиление такими соединениями действия темозоломида (используемого в клинике противоракового препарата) на жизнеспособность клеток глиобластомы U-87 и SNB-19.

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) написан хорошим языком, содержит незначительное число опечаток, разумно структурирован, легко читается и представлен в логичной форме для целей, поставленных в диссертационном исследовании. 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, мочевины, а также способы формирования различных гетероциклов из мочевины и тиомочевины.

Как показано в литературном обзоре, выбор аминогруппы и/или имина 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.** Во-первых, в ходе представленного исследования впервые изучена 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.

Во-вторых, описан целый ряд новых гетероциклических производных дегидроабиетиламина и изучена их биологическая активность.

В-третьих, у ряда *N*-ацилгидразонов камфоры обнаружена противовирусная активность.

Наконец, и это видится как наиболее значимый результат (также легший в основу самой высокорейтинговой публикации диссертанта), производные дегидроабиетиламина проявили себя как ингибиторы TDP1 и как агенты, потенцирующие противораковое действие темозоломида, в том числе *in vivo*.

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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, часто с привлечением спектроскопии двойного резонанса  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  COSY и гетероядерной  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  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. Помимо противовирусной активности, полученные соединения проявили ингибиторную активность в отношении важнейшего компонента системы репарации ДНК - фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1). Именно практическая сторона последнего открытия была раскрыта наиболее полно, т. к. было показано усиление новыми соединениями действия противоракового препарата темозоломида как *in vitro*, так и *in vivo*. Это открытие

может существенно снизить эффективную дозу препарата и вероятность возникновения токсических эффектов, обычно связанных с приемом темозоломида.

Результаты работы могут быть внедрены в учебные программы химических и биологических факультетов университетов и вузов Москвы, Новосибирска, Екатеринбурга, Санкт-Петербурга и других, а также потенциально внедрены в клиническую практику после проведения необходимого комплекса доклинических исследований.

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. В соединении **147d** неожиданной является циклизация на анилиновый атом азота, а не на симметрично расположенный, более нуклеофильный алифатический атом азота.
2. Показатель оптического вращения был измерен для производных (+)-камфоры, (-)-фенхона и дегидроабиетиламина лишь выборочно.
3. Относительную стереохимию карбоновых кислот Ф.И. Зубкова на схемах 70-71 все же следовало показать.
4. На схеме 71 продукты **133g-h**, **133q-s** не описываются общей схемой реакции, т. к. либо являются продуктами постмодификаций показанных на схеме продуктов, либо в их синтезе использовались иные, нежели показанные на схеме, карбоновые кислоты.
5. Из обсуждения результатов неясно, какую смысловую нагрузку несет различия в ингибиторной активности исследуемых соединений по отношению к TDP1 и мутантной форме TDP1(H493R).
6. Отсутствие доверительных интервалов на рисунке 22 (в отличие от рисунка 21) затрудняет интерпретацию результатов.
7. В экспериментах с ксенографтом опухоли значительно более выраженное ингибирование роста опухоли комбинацией темозоломида (50 мг/кг) с соединением **144c** в дозе 5 мг/кг в сравнении с дозой 25 мг/кг нуждается в комментарии.

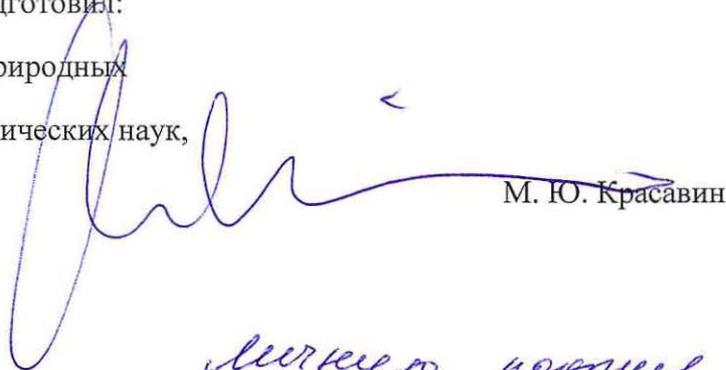
Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы. Таким образом, диссертация Ковалевой Ксении Сергеевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний и изложены новые научно обоснованные 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. Работа Ковалевой К.С. обсуждалась на семинаре кафедры химии природных соединений 09.11.2020 г. в режиме онлайн-видеоконференции (присутствовали д.х.н. профессор Дарьин Д.В., к.х.н. доцент Сапегин А.В., к.х.н. Калинин С.А., к.х.н. Чупахин Е.Г., к.х.н. Гуранова Н.И.).

Отзыв ведущей организации подготовил:

Заведующий кафедрой химии природных соединений СПбГУ, доктор химических наук,

Профессор РАН

«18» Нозср 2020 г.



М. Ю. Красавин

*Легкою подписью  
М.Ю. Красавина  
удостоверено*

Адрес ведущей организации:

199034 Россия, Санкт-Петербург,

Университетская наб., д.7/9.

Телефон: +7(812)328-20-00

E-mail: [spbu@spbu.ru](mailto:spbu@spbu.ru)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ  
ГУОРП  
ОС СУВОРОВА



2020