ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.049.01 НА БАЗЕФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ НОВОСИБИРСКОГО ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙАКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 11.12.2020 № 32

О присуждении Ковалевой Ксении Сергеевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук. Диссертация «СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАМФОРЫ, ФЕНХОНА И ДЕГИДРОАБИЕТИЛАМИНА» по специальности 02.00.03 – органическая химия принята к защите 08 октября 2020г., протокол № 30 диссертационным советом Д 003.049.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, Приказ № 714/нк от 02 ноября 2012 года.

Соискатель Ковалева К.С. работала с 2013 г. в должности лаборанта в ФГБУН НИОХ СО РАН в ЛФАВ, а с 2016 г. в должности младшего научного сотрудника. В 2016 году окончила Новосибирский Государственный Университет по специальности «химия». С 30.12.2018 г. переведена в ЛНТПС НИОХ СО РАН на должность младшего научного сотрудника. В 2020 г. окончила очную аспирантуру Новосибирского Государственного Университета по специальности «химия». Диплом об окончании аспирантуры № 105424 4608401, дата выдачи 26.06.2020 г.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: Яровая Ольга Ивановна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

1. Трусова Марина Евгеньевна, доктор химических наук, профессор, директор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ТПУ ФГАОУ ВО Национального Исследовательского Томского Политехнического Университета, г. Томск

2. Ярёменко Иван Андреевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории исследования гомолитических реакций № 13 ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ) [заключение составлено заведующим кафедры химии природных соединений СПбГУ, д.х.н. (специальность 02.00.03 - органическая химия), профессором Красавиным Михаилом Юрьевичем] в своем положительном заключении указала, что диссертационное исследование является актуальным, цельным и завершенным исследованием.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основывается на следующем. Официальные оппоненты – специалисты в области синтетической органической и медицинской химии. В ведущей организации проводятся известные во всем мире исследования по разработке биологически активных соединений для создания новых отечественных лекарственных препаратов.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ по теме диссертации общим объемом 3.1 печатных листа, в том числе 5 статей в научных журналах, которые включены в перечень российских и международных рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов

диссертаций; 8 работ опубликовано в материалах всероссийских и международных конференций; получено 3 патента на изобретение. Авторский вклад соискателя в работы заключается в непосредственном участии на всех этапах получения научного знания: анализе известных данных, определении направлений исследования, планировании и постановке экспериментальных работ.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Kovaleva K.S.**, Yarovaya O.I., Shernyukov A.V., Zarubaev V.V., Shtro A.A., Orshanskaya Y.R., Salakhutdinov N.F. Synthesis of new heterocyclic dehydroabietylamine derivatives and their biological activity // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53, № 3. P. 364-370.

2. **Kovaleva K.S.**, Yarovaya O.I., Fadeev D.S., Salakhutdinov N.F. One-pot synthesis of 1,5,3-oxathiazepanes via the three-component condensation of primary amines, formaldehyde and 2-mercaptoethanol // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58, № 19. P. 1868-1870.

3. **Kovaleva K.S.**, Zubkov F.I., Bormotov N.I., Novikov R.A., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Gatilov Y.V., Zarubaev V.V., Yarovaya O.I., Shishkina L.N., Salakhutdinov N.F. Synthesis of d-(+)-camphor-based N-acylhydrazones and their antiviral activity // MedChemComm. 2018. Vol. 9, № 12. P. 2072-2082.

4. **Kovaleva K.**, Oleshko O., Mamontova E., Yarovaya O., Zakharova O., Zakharenko A., Kononova A., Dyrkheeva N., Cheresiz S., Pokrovsky A., Lavrik O., Salakhutdinov N. Dehydroabietylamine Ureas and Thioureas as Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors That Enhance the Antitumor Effect of Temozolomide on Glioblastoma Cells // J. Nat. Prod. 2019. Vol. 82, № 9. P. 2443-2450.

5. **Kovaleva K.**, Mamontova E., Yarovaya O., Zakharova O., Zakharenko A., Lavrik O., Salakhutdinov N. Dehydroabietylamine-based thiazolidin-4-ones and 2-thioxoimidazolidin-4-ones as novel tyrosyl-DNA-phosphodiesterase 1 inhibitors // Mol. Divers. 2020. https://doi.org/10.1007/s11030-020-10132-z

Вклад Ковалевой К.С. в эти работы заключается в непосредственном участии на всех этапах получения научного знания: анализе известных данных и

определении направлений исследования, планировании, постановке и проведениисинтеза соединений.

На автореферат диссертации поступило 8 положительных отзывов с высокой оценкой работы.

1. Отзыв старшего научного сотрудника научно-образовательного центра фармацевтики ФГАОУ ВО «Казанского (Приволжского) федерального университета», кандидата химических наук Штырлина Н.В., г. Казань.
2. Отзыв профессора кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГАОУ «Северо-Кавказского федерального университета», доктора химических наук Аксенова Н.А., г. Ставрополь.
3. Отзыв генерального директора Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», заслуженного деятеля Республики Казахстан, лауреата Государственной премии Республики Казахстан в области науки и техники, академика НАН РК, доктора химических наук, профессора Адекенова С.М., г. Караганда.
4. Отзыв заведующего лабораторией супрамолекулярной химии ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, доктора химических наук, профессора РАН Вацадзе С.З., г. Москва.
5. Отзыв заведующего лабораторией галогенорганических соединений, заместителя директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», доктора химических наук, доцента Розенцвейга И.Б., г. Иркутск.
6. Отзыв заведующего лабораторией фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, член-корреспондента, доктора химических наук, профессора Миронова В.Ф. и научного сотрудника, кандидата химических наук Цепаевой О.В., г. Казань.

7. Отзыв научного сотрудника лаборатории медицинской химии Института проблем химико-энергетических технологий СО РАН, кандидата химических наук Бахолдиной Любови Алексеевны, г. Бийск.
8. Отзыв научного сотрудника лаборатории органического синтеза природных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, кандидата химических наук Сабуцкого Юрия Евгеньевича, г. Владивосток.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований были предложены эффективные подходы к синтезу азотсодержащих производных моно- и дитерпеноидов, а именно камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина, в том числе соединений, содержащих пиперидиновые, пирролидиновые, азепановые и изоиндолиновые структурные фрагменты. Разработаны методы синтеза соединений терпенового ряда с 1,5,3-оксатиазепановым или 1,5,3-дитиазепановым заместителями. Реализованы синтетические процедуры, позволяющие получать производные дегидроабиетиламина, включающие в структуру соединения группировки мочевины, тиомочевины, 2-иминотиазолидин-4-она, 2-иминотиазолидин-4-тиона, 2-тиооксоимидазолин-4-она и роданина, алифатические азотсодержащие пяти-, шести- и семичленные циклы.

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что полученные результаты вносят существенный вклад в развитие химии терпеноидов, а именно - камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина и имеют важное значение для создания новых биологически активных соединений.

Практическая значимость работы определяется противовирусной и противоопухолевой активностью ряда полученных соединений, выявленной в результате биологических испытаний. Выявлены новые соединения, обладающие широким спектром противовирусной активности, а именно, в отношении вирусов гриппа, осповакцины и вируса Хантаан. В ходе исследования обнаружен новый структурный класс ингибиторов фермента репарации ДНК TDP1 – азотсодержащих производных смоляных кислот. Соединения являются эффективными ингибиторами TDP1 и способны проявлять синергетический

эффект с противоопухолевым препаратом темозоломидом на клетках глиобластомы.

Для экспериментальной работы диссертантом использованы современные физико-химические методы исследования,такие как ЯМР, масс-спектрометрия, РСА. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, что подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в научных журналах, на международных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа литературных данных по тематике исследования, в формировании общего направления работы и постановке конкретных задач. Автором работы осуществлялись планирование и проведение химических экспериментов, интерпретация полученных экспериментальных данных, установление строения соединений на основе комплекса физико-химических данных. Также внесен существенный вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным изложением материала и взаимосвязью выводов с поставленными задачами.

На заседании 11.12.2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Ковалевой Ксении Сергеевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве _15_ человек, участвовавших в заседании, из них _13_ докторов наук по специальности «02.00.03 – органическая химия», из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени _15_ человек, против присуждения учёной степени _0_, недействительных бюллетеней _0_.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор Григорьев И.А.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.х.н. Лузина О.А.

11.12.2020 г.