

Утверждаю:

директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского
института органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук

д.Ф.-м.н., профессор

Е.Г. Багрянская

«23» сентября 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН) от «23» сентября 2020 года.

Диссертация Ковалевой Ксении Сергеевны «Синтез биологически активных производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина» выполнена в Лаборатории физиологически активных веществ (ЛФАВ) НИОХ СО РАН.

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 30.12.18 г. переведена в ЛНТПС НИОХ СО РАН на должность младшего научного сотрудника. В 2020 г. закончила очную аспирантуру Новосибирского Государственного Университета по специальности «Химия». Диплом об окончании аспирантуры № 105424 4608401, дата выдачи 26.06.2020 г.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол №11 от 22 сентября 2020 г.).

Научный руководитель – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна.

Отзыв рецензента к.х.н. Яременко Ивана Андреевича на диссертационную работу – положительный.

При обсуждении диссертационной работы на заседании семинара Отдела медицинской химии были заданы следующие вопросы:

- 1) На основании каких данных был сделан выбор исходных терпеновых соединений;

- 2) Чем обусловлен выбор кислот Льюиса при получении гетероциклов;
- 3) Сл. 20, таблица. Последней колонке приведены данные конверсии или селективности по целевому продукту?
- 4) Как выглядит схема образования соединения 49?
- 5) Каким методом проводился статистический анализ при изучении влияния на выживаемость глиобластомы?
- 6) Какие из полученных биологических данных достоверны, а какие не достоверны. В какой момент появляются достоверные различия по слайду изучения противоопухолевой активности *in vivo*?

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Ковалевой К.С. посвящена направленному синтезу новых азотсодержащих производных бициклических монотерпеноидов камфоры, фенхона и дитерпеноида дегидроабиетиламина. Предложены эффективные подходы к синтезу азотсодержащих производных указанных моно- и дитерпеноидов, 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.

Актуальность темы. Инновационным подходом в разработке новых биологически активных агентов является направленная модификация структуры доступных растительных метаболитов и синтез обширных химических библиотек производных для изучения взаимосвязи структура–активность. К числу природных соединений, перспективных в качестве основы для создания перспективных агентов, относятся доступные соединения моно- и дитерпенового ряда. Для систематических исследований зависимости структура - активность предпочтительно наличие библиотек структурно близких соединений, поскольку в таком случае можно с большой степенью достоверности проводить анализ и выявлять ключевые фармакофорные группы. Это, в свою очередь, вызывает необходимость разработки методик синтеза новых полифункциональных соединений с приемлемыми выходами. Таким образом, разработка эффективных методов синтетических превращений терпеновых соединений, позволяющих получать обширные химические библиотеки их производных является актуальным направлением синтетической органической химии.

Научная новизна работы

В результате проведённых соискателем исследований предложены способы синтеза широкого ряда азотсодержащих гетероциклических производных бициклических мотерпенов камфоры и фенхона. На модельных ациклических аминах изучены условия трехкомпонентной конденсации первичных аминов, формальдегида и 2-меркаптоэтанола. На основе производных моно- и дитерпеноидов, содержащих в структуре первичную аминогруппу, синтезированы 1,5,3-оксатиазепановые и 1,5,3-дитиазепановые производные.

Реакцией гидразонов монотерпеноидов с доступными дигалогенидами алифатического и ароматического строения синтезирована новая химическая библиотека пиперидиновых, пирролидиновых, азепановых и изоиндолиновых производных монотерпеноидов. Выявлены некоторые особенности превращений.

Отработаны методы получения соединений, содержащих в структуре дитерпеновый дегидроабиетиновый структурный блок и фармакофорные гетероциклические группировки 2-иминотиазолидин-4-она, 2-иминотиазолидин-4-тиона, 2-тиоксоимидазолин-4-она и роданина. Показана возможность одностадийного синтеза изоиндолинонового производного на основе дегидроабиетиламина и о-дибромксилола.

Теоретическая и практическая значимость

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

Практическая значимость работы определяется биологической 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.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

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-mercaptopropanoic acid // 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., Gatalov 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>
- и тезисах докладов на конференциях:
6. Ковалева К.С., Яровая О.И., Зарубаев В.В., Салахутдинов Н.Ф. Противовирусная активность новых производных дегидроабиетиламина. Сборник тезисов докладов 3-его междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике 2017 (МОБИ-ХимФарма 2017) Под редакцией К.В. Кудрявцева, Е.М. Паниной. 2017. С. 28.
 7. Ковалева К., Фадеев Д., Яровая О., Брызгалов А., Толстикова Т., Салахутдинов Н. Синтез 1,5,3-оксатиазепанов и их биологическая активность. Сборник тезисов докладов Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии». Новосибирск, 2017, С. 201.
 8. 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. Abstr. book 26th ISHC Congress. 2017, P. 141, Regensburg, Germany.
 9. Kovaleva K.S., Yarovaya O.I., Ivanov A.V., Salakhutdinov N.F. Synthesis of new heterocyclic camphor hydrazone derivatives. Book of abstract XXII International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS). 2018, P. 316. Florence, Italy.

10. Ковалева К.С., Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. Синтез иминотиазолидонов и тиоксоимидазолинонов на основе дегидроабиетиламина в качестве ингибиторов Tdp1. Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней, сборник тезисов, 2019, С. 55. Красновидово, Россия.
11. Kovaleva K.S., Oleshko O., Mamontova E., Yarovaya O., Zakharova O., Zakharenko O., Kononova O., Dyrkheeva N., Cheresiz S., Pokrovsky A., Lavrik O., Salakhutdinov N. The enhancement of the antitumor effect of temozolomide on glioblastoma cells by novel dehydroabietylamine derivatives, European Symposium on Organic Reactivity (ESOR 2019), P. 106.
12. Kovaleva K.S., Ponomarev K., Yarovaya O., Oleshko O., Cheresiz S., Mamontova E., Zakharenko A., Zakharova O., Lavrik O., Pokrovsky A., Salakhutdinov N. Dehydroabietylamine bisureas as new tdp1 inhibitors increasing temozolomide and lomustine efficacy against glioblastoma multiforme», Asian Chemical Congress (ACC 2019), Тайвань, 8-12 декабря, 8-3, стр. 4.
13. Ковалева К., Яровая О., Мамонтова Е., Захаренко А., Захарова О., Олешко О., Кононова А., Черезис С., Салахутдинов Н. Синтез производных дегидроабиетиламина - нового класса ингибиторов TDP1. Сборник тезисов докладов Молодёжной научной школы-конференции "Актуальные проблемы органической химии" 2018, С. 137. Шерегеш, Кемеровская обл.

Вклад соискателя в публикациях. Вклад соискателя в химическую часть публикаций является основным и состоит в планировании и проведении синтеза, установлении структуры веществ, интерпретации и обсуждении результатов.

Во время выполнения диссертационной работы Ковалева К.С. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. В период обучения в аспирантуре Ковалева К.С. занималась педагогической работой, проводила практические занятия по курсу «органическая химия» у студентов 2-ого курса МедФ НГУ и активно участвовала в российских и международных конференциях. Ковалева К.С. являлась руководителем гранта РФФИ №18-33-00297 мол_а, а также принимала участие в качестве исполнителя в грантах РНФ 19-73-00051, РФФИ 20-33-70067, 20-04-60038, 18-03-00271, 17-33-50110. За успехи в научно-исследовательской деятельности награждена стипдией Правительства РФ 2019/2020 г. и благодарственным письмом Министерства науки и высшего образования в 2020 г.

Диссертация «Синтез биологически активных производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина» Ковалевой Ксении Сергеевны рекомендуется к защите на

соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия.

Присутствовало на заседании 46 чел., в том числе 23 кандидата наук и 11 докторов наук. результаты голосования: «за» – 46 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 7 от 23.09.2020 года.

Председатель семинара

д.х.н., проф.



Шульц Э.Э.

Секретарь семинара



Кильметьев А.С.