

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Можайцева Евгения Сергеевича
«Синтез новых соединений, сочетающих адамантановый и
монотерпеноидный фрагменты через ациклические линкеры»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – *Органическая химия*

Вторичные метаболиты растений, в частности, представители монотерпенового ряда хорошо зарекомендовали себя в качестве синтетических платформ для получения оригинальных соединений с полезными биологическими свойствами, включая противовирусные, противоопухолевые, антибактериальные и т.д. Актуальность поиска и разработки методов синтеза последних не вызывает сомнений, учитывая высокую социальную потребность в лекарственных препаратах с аналогичным терапевтическим действием. Заметный тренд медицинской химии последних лет – это сочетание в биологически активном агенте фармакофоров, представляющих соединения разных классов. Результативность данного подхода для получения соединений с противовирусной и противоопухолевой активностью наглядно подтверждается результатами исследования Е.С. Можайцева, которое посвящено разработке методов модификации монотерпеноидов фрагментом адамантана посредством различных линкеров.

В процессе выполнения работы для формирования химической связи, в том числе разной «направленности», автором апробированы и оптимизированы условия селективной функционализации исследуемых фармакофорных структур. В частности, подобраны условия избирательного восстановления имина фенхона до *эндо*-фенхиламина с высоким диастереомерным избытком и выходом. В результате проведенных исследований на основе 1-адамантанкарбоновой кислоты в реакциях с монотерпеновыми спиртами и аминами синтезирован ряд сложноэфирных и амидных производных. Отличающиеся «направлением» амидного фрагмента амиды цитронелловой, 3,7-диметил октановой и миртовой кислот получены взаимодействием с 1- и 2-аминоадамантанами. Кроме того, для исследования взаимосвязи структура–активность Е.С. Можайцевым синтезированы сульфамидные и тиамидные производные взаимодействием аминоадамантанов с отдельными монотерпеноидами, а также адамантановые производные, связанные по C1 или C2 положению посредством мочевиного, тиомочевиного, уретанового или тиауретанового линкера с 3,7-диметил октанолом, (-)-нополом, (+)-борнеолом и (-)-ментолом, как наиболее перспективных структур для заявленных биологических свойств. Практическая значимость данной работы подтверждена масштабными биологическими испытаниями продуктов синтеза с отбором новых противоопухолевых и противовирусных агентов, эффективных в качестве микромолярных ингибиторов фермента репарации ДНК человека Tdp1 и вируса осповакцины, соответственно.

В качестве замечаний по содержанию автореферата можно отметить следующее:

Было бы неплохо обозначить/пронумеровать на стр. 6 монотерпеноиды, использованные в качестве исходных соединений в синтетических превращениях.

Вопрос вызывает отсутствие данных об апробации монотерпеновых аминов 16, 17 в реакции с 2-адамантанкарбоновой кислотой.

Вторая часть схемы 6 фактически повторяет схему 5. При этом в тексте, описывающем схему 6, допущена ошибка в нумерации незамещенного имина 18b.

Некоторое недоумение вызывает акцент на результаты исследователей к.х.н. Демидовой Ю.С. и к.х.н. Симаковой И.Л. в разделе собственных исследований авторского реферата.

В работе присутствуют стилистические погрешности и досадные орфографические ошибки.

Следует отметить, что указанные замечания существенно не влияют на суть и общее положительное впечатление от работы Можайцева Е.С., которая содержит новые научные результаты, представляющие интерес для органической и медицинской химии. Предложенные в работе методы синтеза достаточно технологичны, обеспечивают неплохие выходы целевых продуктов. Положения и выводы автореферата диссертационной работы научно обоснованы, их достоверность подтверждена данными физико-химических методов исследования. Полученные результаты опубликованы в виде 4 статей в рекомендуемых ВАК рейтинговых научных изданиях из баз данных WOS и Scopus, 1 патента РФ на изобретение противовирусных ингибиторов и тезисов 7 докладов.

По актуальности, научной новизне, уровню выполненного исследования и практической значимости результатов диссертационная работа Можайцева Е.С. отвечает требованиям к кандидатским диссертациям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), а сам Можайцев Евгений Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – *Органическая химия*.

Зав. лабораторией биологически активных соединений
«Института технической химии УрО РАН» Пермского Федерального
исследовательского центра УрО РАН,
кандидат химических наук, доцент

Гришко В.В.

Подпись Гришко В.В. заверяю.

Ученый секретарь «ИТХ УрО РАН»



Чернова Г.В.

Контактная информация:

Гришко Виктория Викторовна,
почтовый адрес: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, д. 3;
«ИТХ УрО РАН» (Институт технической химии УрО РАН),
тел. 8 (342) 237 82 65; e-mail: grishvic@gmail.com