

ОТЗЫВ

официального оппонента

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

Органическая химия во многих своих направлениях направлена на решение медицинских и биомедицинских задач. В настоящее время поиск новых эффективных методов и способов получения молекул, обладающих той или иной биологической активностью крайне актуальна. Одной из самых сложных задач создать на основе органических молекул специфические лекарственные средства в области социально-значимых заболеваний. В литературе приведено чрезвычайно большое количество разнообразных способов и методов получения новых молекул, в том числе образования новых С-С связей, ацилирование, алкилирование, восстановление и т.д. Однако крайне важно уметь оптимизировать ранее разработанные методы для создания новых молекул обладающих противовирусной, противораковой активностью. К сожалению, болезни, поражающие человечество, в настоящее время мутируют и требуется наличие новых препаратов способных затормозить их развитие и наносить вред человечеству.

Можайцев Е.С. показал в своей работе, во-первых, большой синтетический объем продлённой работы, а во-вторых, и самое главное, как использовать ранее разработанные широко известные способы модифицировать структуры органических молекул и базируясь на знаниях о биоактивной того или иного фрагмента в структуре соединения, получить соединения, обладающие биологической активностью.

Евгений Сергеевич, в своей работе оптимизировал, модифицировал достаточно широкий ряд методов с целью получения новых соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, соединённых через различные ациклические линкеры. Кроме этого, далее он изучил их биологическую активность.

Стоит отметить что в работе получены как уже известные структуры, так и вновь полученные, что безусловно ценно для органической химии в целом. Отдельно стоит отметить часть работы, посвященную синтезу прекурсоров для дальнейшее их модификации и получения конечных продуктов, а именно синтез коммерчески не

доступных аминопроизводных монотерпеноидов, соответствующий изомерный хлорангидрид **199** исходя из адамантанона-2 и др. В ходе синтеза, им были выявлены ряд закономерностей, что позволит в дальнейшем легко использовать разработанные методы другим химикам-синтетикам. Считаю, что это так же достойно быть упомянуто в практической ценности работы.

Отдельно, безусловно, стоит отметить работу по определению биологической активности синтезированных соединений (широкую библиотеку). Часть работы посвящена исследованию противовирусной активности соединения против оспы. Хотя ВОЗ и объявил в 1980 году об искоренении вируса натуральной оспы, есть статьи и рекомендации отдельных независимых групп, связанные с необходимостью продолжать разрабатывать соответствующие препараты. На мой взгляд, это оправдано, так как никто не исключает биотерроризм, появления вируса из вечной мерзлоты, да и человеческий фактор так же никто не отменял, а так или иначе активный вирус оспы существует в двух лабораториях мира. Для исключения массовой пандемии и своевременного купирования ее распространения, считаю крайне необходимым иметь в наличие готовые лекарственные препараты, обладающие активностью по отношению к ней.

Так же, автор, исследовал достаточно большое количество полученных соединений по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdpl. Считаю, что здесь какие-либо сомнения по актуальности не имеют место быть. Онкологические заболевания в настоящий момент – бич современности. Раковых заболеваний большое количество, их механизм образования, а главное лекарственные препараты не универсальны и требуют, как индивидуальный подход к каждому виду рака, так и индивидуальный подход к каждому пациенту. В связи с этим наличие большего количества препаратов позволит более персонализированно подходить к лечению отдельно взятого пациента.

Диссертационная работа (168 стр.) построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и списка литературы, насчитывающего 193 источника.

Литературный обзор (44 стр., 133 ссылки) в котором рассмотрены способы синтеза сложных эфиров, амидов, тиаминов, мочевинов, тиомочевинов, уретанов, тиауретанов, а также монотерпеновых производных, содержащих в своей структуре адамантановый фрагмент.

На мой взгляд, автору достаточно сложно было очертить границы литературного обзора, так как тема литературного обзора достаточно широкая. Однако, автору удалось, выдержать логическое повествование в литературном обзоре и посвятить читателя в самые актуальные результаты и главное, в те методы, которые более применимы для практического использования, в частности в работе самого автора.

В качестве положительных сторон, не могу не отметить качество и количество используемых источников.

Новизна полученных диссертантом результатов очевидна и безусловно результаты являются актуальными и носят важный научный результат, а именно синтез прекурсоров, оптимизация методик стереоселективного получения экзо-борниламина и эндо-фенхиламина, выявленные закономерности о стереоселективности с одновременно высокими выходами восстановления незамещенного имина фенхона боргидридом натрия в метаноле. Кроме этого были оптимизированы методики получения адамантансодержащих уретанов и тиоуретанов, впервые продемонстрировано различное влияние положения замещения адамантанового фрагмента на протекание соответствующих превращений.

Не менее важным и возможно даже более актуальными, и с теоретической и с практической точки зрения являются результаты по обнаружения биологической активности. Евгением Сергеевичем, впервые на достаточно широкой библиотеке соединений было осуществлено исследование активности производных адамантана, замещенного по как 1-, так и по 2-положениям, в отношении ортороксвирусов и фермента репарации ДНК человека Tdp1. Для некоторых полученных целевых соединений было показано наличие активности по отношению к вирусу осповакцины, а также вирусам оспы коров и оспы мышей. Большинство из полученных производных проявили ингибирующую активность по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1. Благодаря тонкому варьированию таких структурных параметров, как положение замещения адамантана, тип монотерпеноидного фрагмента, а также тип линкера, экспериментально выявлен ряд закономерностей «структура-биологическая активность», позволяющих предполагать и ограниченно прогнозировать активность для структурно аналогичных соединений в отношении использовавшихся в работе биологических мишеней, а именно ортопоксвирусов и фермента репарации Tdp1.

Достоверность результатов не вызывает сомнений. Все представленные в экспериментальной части диссертации соединения выделялись препаративно. Все соединения тщательно охарактеризованы методами ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения. 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 и оптимизации методов синтеза широкого ряда соединений, обладающих противовирусными свойствами. Помимо противовирусной активности, полученные соединения проявили

ингибиторную активность в отношении важнейшего компонента системы репарации ДНК фермента (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, однако, как и во всех работах есть небольшие замечания и непринципиальные вопросы:

1. Положения, выносимые на защиты, написаны широко и не отражают проделанную автором работу, в них не указаны конкретные оптимизированные условия, собственно, что защищает автор. Главное, в п.4. автор даже не понимает о какой зависимости «структура-активность» идет речь, ведь в настоящий момент большое количество научных групп работают в данной области и, на мой взгляд, стоило бы конкретизировать какую зависимость автор защищает в данной работе.
2. Стр. 55 (начала Главы 2, раздела 2.1.) автор сразу начинает обсуждать свои результаты, однако не обсуждает и не обосновывает почему именно эти линкеры, структуры попали в круг его исследований. При этом на стр. 80 диссертации, становится понятным и обоснованным, почему именно эти объекты попали в центр исследований.
3. Автор, при обсуждении своих результатов и оптимизации тех или иных методов не указывает время реакции, так например, на стр. 55 схема 101 идет указание «..до полного протекания реакции...», однако сколько это времени 10 минут или 24 часа нет информации, ни в тексте диссертации, ни в экспериментальной части. При оптимизации методов на стр. 56 (схема 102), стр. 63 (схема 112), стр. 65 (схема 114) и др. автор не указывает время реакции вообще, а это имеет иногда важное значение.
4. В синтетической части работы, часто встречаются схемы где приведены выходы продуктов, при этом диапазон выходов достаточно широкий, на пример схема 112, 114, 115, 122, 123. Хотелось бы видеть рассуждения, что влияет на выход и почему выходы в одной схеме могут быть и 23% и 99%? Остается ли исходный регент, и возможно нужно реакцию проводить дольше, но об этом сложно судить так как информации о времени протекания реакции нет.
5. На стр. 73 диссертации, автор единожды упоминает о квантово-химических расчетах, однако очень скудно делает отсылку. Метод теоретических расчетов очень правильный и востребованный, остался вопрос почему автор в большем объеме не использовал расчеты на разных этапах исследований и для доказательства зависимости «структура-активность». Даже, при упоминании, на стр. 73 о

использовании квантово-химических расчетах остались вопросы: каким методом, в каком базисе, проверялась ли адекватность выбранного метода/базиса именно к объектам исследования?

Указанные замечания ни коем образом не влияют на общую высокую оценку работы. Таким образом, диссертация Можайцева Евгения Сергеевича 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.

Официальный оппонент

доктор химических наук,
директор Исследовательской школы
химических и биомедицинских
технологий ФГАОУ ВО Томского
политехнического университета
Почтовый адрес: 534050, Томск,
проспект Ленина, 30, e-mail:
trusova@tpu.ru

10 ноября 2021г.

Марина Евгеньевна Трусова

Тел.: +7 (906) 958-31-71

Подпись д.х.н., директора Трусовой М.Е.

Заверяю Ученый секретарь ТПУ



Екатерина Александровна Кулинич