

О Т З Ы В

официального оппонента

на диссертационную работу Ковалевой Ксении Сергеевны
«Синтез биологически активных производных камфоры, фенхона и
дегидроабетиламина»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 - Органическая химия

Терпены широко распространены в природе и являются доступным возобновляемым сырьем для фармацевтической и парфюмерной отрасли. Наличие широкого спектра биологической активности у терпенов привлекает внимание химиков и фармакологов для создания биологически активных веществ на их основе. В связи с этим, цель представленной к защите работы, заключающаяся в создании биологически активных веществ, в частности обладающих противовирусной активностью и способностью ингибировать фермент репарации ДНК в раковых клетках, на основе доступных производных камфоры, фенхона и дегидроабетиламина с применением простых химических трансформаций является, безусловно, **актуальной** для органической и медицинской химии и получения практически важных молекул.

Новизна диссертационной работы характеризуется следующими основными моментами:

На основе трехкомпонентной конденсации первичного амина, формальдегида и 2-меркаптоэтанола разработан метод синтеза ранее не описанного в литературе 1,5,3-оксатиазепанового гетероциклического фрагмента.

Впервые получены 1,5,3-оксатиазепановые и 1,5,3-дитиазепановые производные на основе моно- и дитерпеноидов, имеющих в структуре первичную аминогруппу.

Показана возможность синтеза пиперидиновых, пирролидиновых, азепановых и изоиндолиновых производных монотерпеноидов взаимодействием гидразонов каркасных кетонов с доступными дигалогенидами алифатического и ароматического строения.

Значительно расширены синтетические возможности соединений терпенового ряда, а именно: производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина.

Практическая значимость работы состоит в том, что синтезированные в диссертационной работе соединения на основе камфоры, фенхона, дегидроабиетиламина являются востребованными и значимыми для фармакологии и медицины. Они обладают противовирусной активностью, в частности, в отношении вирусов гриппа, осповакцины и вируса Хантаан. Соединения, содержащие в структуре дитерпеновый дегидроабиетиновый структурный блок и фармакофорную группировку мочевины являются ингибиторами фермента репарации TDP1 и способны проявлять синергетический эффект с противоопухолевым препаратом темозоломидом на клетках глиобластомы. Разработанные методы синтеза гетероциклических систем на основе производных камфоры, фенхона и дегидроабиетинамина позволят значительно расширить потенциал их применения. Важным технологическим преимуществом найденных лидерных соединений является их простой синтез из доступных недорогих реагентов.

В целом, сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, её выводы и практическая значимость существенных замечаний у оппонента не вызывают.

Диссертационная работа Ковалевой К.С. построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, а также списка литературы. Работа изложена на 168 страницах машинописного текста, список литературы включает 154 наименования. Во введении рассматривается актуальность темы, определены цель и задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, и сформулированы положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре представлены методы синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений на основе первичных аминов, иминов, производных мочевины и тиомочевины. Диссертант выбрал очень широкую тему для литературного обзора, которая затрагивает синтез различных классов гетероциклических соединений.

Обсуждение результатов логически разделено на два раздела. Первый посвящен химическим трансформациям камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина. Во втором разделе представлены исследования по изучению биологической активности синтезированных соединений.

Экспериментальная часть диссертации соответствует всем общепринятым стандартам для синтетических работ подобного рода. Строение всех полученных автором соединений надежно подтверждено данными элементного анализа, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК-спектроскопии. Методом рентгеноструктурного анализа подтверждена молекулярная структура для 6 новых соединений. Достоверность результатов проведенных исследований не вызывает сомнений.

Основные итоги диссертационной работы сводятся к следующему:

1. Впервые показана возможность синтеза соединений, содержащих N-гетероциклический фрагмент, взаимодействием гидразонов каркасных кетонов с доступными дигалогенидами алифатического и ароматического строения.
2. На основе трехкомпонентной конденсации первичного амина, формальдегида и 2-меркаптоэтанола разработан метод синтеза ранее не описанного в литературе 1,5,3-оксатиазепанового гетероциклического фрагмента.
3. Путем трехкомпонентной конденсации природных соединений, имеющих в структуре первичную аминогруппу, а именно, дегидроабиетиламина и гидразонов камфоры и фенхона, с формальдегидом и этандитиолом получены 1,5,3-дитиазепановые производные.
4. Изучена реакция алкилирования первичной аминогруппы дегидроабиетиламина дигалогеналканами.
5. Синтезирована обширная библиотека N-ацилгидразонов камфоры и фенхона, обладающих противовирусной активностью, в частности, в отношении вирусов гриппа, осповакцины и вируса Хантаан.
6. Впервые показано, что соединения, содержащие в структуре дитерпеновый дегидроабиетиновый структурный блок и фармакофорную группировку мочевины являются ингибиторами фермента репарации TDP1 и способны

проявлять синергетический эффект с противоопухолевым препаратом темозоломидом на клетках глиобластомы.

7. Синтезированные в диссертационной работе соединения на основе камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина являются востребованными и значимыми для фармакологии и медицины.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако необходимо обозначить некоторые вопросы, положения и неточности, встречающиеся в работе.

- Остается не совсем ясным, чем обусловлен выбор таких объектов исследования, таких как (+)-кафмора, (-)-фенхон и (+)-дегидроабиетиламин из множества доступных терпеноидов.
- Формулировки представленных в диссертационной работе задач имеют обобщенный вид. Автору следовало бы представить задачи более конкретным образом.
- Диссертант выбрал очень широкую тему для литературного обзора, которая затрагивает синтез различных классов гетероциклических соединений. Вероятно, следовало бы сконцентрироваться либо на определенных типах циклов, либо на наиболее перспективных подходах к синтезу гетероциклических соединений. В обзоре на мой взгляд не хватает критического анализа представленных методов синтеза гетероциклических соединений.
- На стр. 66 (таблица 1) в экспериментах по получению производного дегидроабиетиламина, содержащего изоиндолиновый фрагмент, автор не аргументирует выбор таких окислительных систем как $\text{H}_2\text{O}_2\text{-NaOH}$, $\text{KMnO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3$.
- На стр.68 (таблица 2) вместо «Процентное содержание целевого продукта в смеси по данным ГХМС» следовало бы привести выход либо на выделенный продукт, либо по данным ЯМР-спектроскопии.
- На сколько процентов отличается выход N,N-диэтил-3-(1,5,3-оксатиазепан-3-ил)пропан-1-амина (143g) на выделенный продукт с использованием $\text{Sm}(\text{NO}_3)\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и без катализатора?

- На стр. 55 приводит схему синтеза 1,5,3-дитиазепанов 128, 129 с использованием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора. Какова роль $\text{Sm}(\text{NO}_3)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в реакции и почему именно самарий?
- В экспериментальной части автор не приводит методики биологических испытаний.
- Остается неясным, какой вклад вносит терпеновый фрагмент в противовирусную активность, если автор на стр. 82 пишет, что гидразон камфоры 124 не проявляет противовирусную активность.
- Проводилась ли оценка биологической активности 1,5,3-оксатиазепанов, метод синтеза которых был автором разработан?
- Автор очень сдержанно комментирует зависимость «структура-активность» синтезированных веществ.
- В экспериментальной части в методиках автор не везде указывает мольные количества используемых реагентов, что затрудняет анализ их мольного соотношения.
- Раздел «Заключение» следовало бы озаглавить как «Выводы».

В целом, отмеченные замечания не затрагивают основные положения работы и не снижают ее ценности, не влияют на общее положительное впечатление о диссертационной работе. Диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему в области органического синтеза, медицинской химии и получения практически важных молекул. Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основное содержание работы. Материал диссертационного исследования отражен в 5 статьях, опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК и 8-ми тезиса докладов на российских и международных конференциях. По результатам диссертации получено 2 патента и 1 решение о выдаче патента на изобретение.

По тематике, методам и объектам исследования, предложенным новым научным положениям диссертационная работа Ковалевой Ксении Сергеевны на тему «Синтез биологически активных производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина» соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.03 – органическая химия в области исследований: 1. Выделение и очистка

новых соединений; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 9. Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами; 10 Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор, Ковалева Ксения Сергеевна, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник Лаборатории исследования гомолитических реакций №13 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

Ярёменко Иван Андреевич

16.11.2020

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН). 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, тел.: +7 (499) 137-29-44, факс: +7 (499) 135-53-28, e-mail: secretary@ioc.ac.ru

Подпись к.х.н., с.н.с. Ярёменко И.А. заверяю.
Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец