

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Воздвиженской Ольги Андреевны «Биологически активные конъюгаты пурина: синтез, скрининг, потенциальные биомишени», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Воздвиженской О.А. посвящена фундаментальным исследованиям, направленным на разработку методов синтеза новых конъюгатов пурина и изучение их противовирусной в отношении вирусов герпеса и гриппа, противоопухолевой и антибактериальной активности.

В разделе «актуальность работы» автором справедливо отмечено, что разработка методов получения новых соединений, обладающих биологической активностью, с помощью химической модификации природных соединений и их аналогов, к которым относится пурин, является важнейшей задачей органического синтеза. Поэтому исследования, включая данную диссертационную работу, направленные на развитие методов химического синтеза новых производных пурина и изучение их биологической активности с целью создания на их основе эффективных лекарственных средств, являются очень актуальными.

Большое внимание в работе уделено синтезу высокоактивных соединений в энантиомерно чистом виде и анализу их энантиомерной чистоты. Для некоторых из наиболее активных соединений выявлены потенциальные биологические мишени. Так, впервые установлена мишень противогерпетического действия соединения-лидера ((3*S*)-4-[6-(пурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина): его ингибирующее действие обусловлено связыванием с большой субъединицей терминазы вируса простого герпеса типа 1 (ВПГ-1). Эта находка открывает новые возможности для противовирусной терапии, т.к. противовирусные препараты, используемые в настоящее время для терапии герпетической инфекции, атакуют другую мишень – вирусную полимеразу.

Большой интерес для органической химии является обнаруженное автором превращение 4-(3-аминопропаноил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина в соответствующий 4-акрилат, который способен реагировать с различными аминами.

Впечатляет свободное владение автором хроматографическими методами разделения стереоизомеров, включая энантиомеры. Именно это позволило автору показать, что соединения **24** и **25** представляют собой смеси диастереомеров, хотя в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F присутствовало только по одному набору сигналов, что могло бы (ошибочно) указывать на образование единственного стереоизомера.

Работа выполнена на очень высоком методическом уровне, соответствующем современному уровню развития данной области науки. Ключевым моментом является комплексное использование для

характеризации полученных соединений современных физико-химических методов исследования, включая спектроскопию ЯМР (на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N), масс-спектрометрию высокого разрешения, элементный анализ, поляриметрию, ВЭЖХ, в том числе на хиральных неподвижных фазах.

В рецензируемой научно-квалификационной работе содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии, а именно: разработка методов синтеза энантиомерно чистых конъюгатов пурина и его аналогов, а также изучение их противовирусной в отношении вирусов герпеса и гриппа, противоопухолевой и антибактериальной активности.

Диссертация написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, достоверны и обоснованы.

Вместе с тем, следует отметить ряд недочетов в работе. Присутствуют терминологические неточности: (1) (с. 13, второй абзац) «режет глаз» использование термина «псевдоуглеводный» для фрагмента $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ (этот фрагмент с бóльшим основанием можно назвать «этиленгликолевым»); (2) (с. 13, пятый абзац) вызывает удивление иносказательное описание амина **14j** как амина, полученного «из соответствующего *N*-фталоилпроизводного **13j**»; (3) (с. 15, второй абзац) название «7-дезапурин» – это транслитерация английского «7-deazapurin», общепринятое русское название – «7-дезапурин», подобно префиксу «дезоксид» (которые традиционно базируются на немецком написании).

Оформление автореферата близко к безукоризненному – в то же время удалось найти несколько опечаток: (1) на с.10 во второй сверху схеме (образование соединения **16**) ошибочно указано соединение **13b** (должно быть **14b**); (2) на той же схеме не расшифрованы условия *ii* (вероятно, это условия *i*).

Сделанные замечания ни в коей мере не снижают общего хорошего впечатления от диссертационной работы Воздвиженской О.А., которая является законченным исследованием, выполненном на современном уровне и представляющем большой научный и практический интерес.

Содержание работы отражено в 7 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и индексируемых системами цитирования Scopus и Web of Science, 13 тезисах докладов на конференциях всероссийского и международного уровней, также имеется 1 патент.

Считаю, что диссертационная работа **Воздвиженской Ольги Андреевны** по актуальности решаемых задач, новизне, объёму и глубине проведённых исследований, уровню их обсуждения, научной и практической значимости соответствует всем требованиям, установленным п. 9 Положения о присуждении учёных степеней в УрФУ, а её автор – **Воздвиженская Ольга Андреевна**, несомненно, заслуживает присуждения

учёной степени кандидата химических наук по специальности **1.4.3. Органическая химия.**

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Заведующий Лабораторией гликохимии
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия)
Кононов Леонид Олегович —
24 октября 2024 г.

Почтовый адрес: 119991 РФ, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47
Телефон: +7(499)137-7570

Адрес электронной почты: kononov@ioc.ac.ru

Наименование организации (полное/сокращенное):

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук / ИОХ РАН

Подпись д.х.н. Кононова Л.О. заверяю
Ученый секретарь ИОХ РАН
Кандидат химических наук
24 октября 2024 г.

Коршевец И.К.

