

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Яровой Ольги Ивановны на тему «СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНО-, СЕСКВИ- И ДИТЕРПЕНОИДОВ», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Яровой О.И. посвящена разработке методов получения простых по структуре производных природных соединений терпенового ряда. В результате модификации кето-группы камфоры, гидроксильной группы борнеола, аминогруппы дегидроабетиламина а также реакций, сопровождающихся перегруппировками моно- и бициклических терпеновых молекул автором впервые синтезированы обширные библиотеки соединений. Несомненными достоинствами работы является простота проведения и воспроизводимость химических трансформаций, что позволяет легко варьировать структуру производных в поисках соединений-лидеров, проявляющих наибольшую биологическую активность. Данный подход и был наглядно продемонстрирован в работе на примере скрининга кандидатов для создания противогриппозного препарата.

Грипп относится к числу весьма опасных заболеваний, и поиск препаратов для его лечения входит в число приоритетных задач современной медицинской химии. Исследование, целями которого являются поиск вещества-кандидата для создания противогриппозного препарата среди библиотек полученных впервые соединений терпенового ряда, изучение механизма его действия, мишеней, а также фармакокинетических показателей, представляется **актуальным**. Актуальность работы подчеркивается тем, что полученные соединения проявили высокую активность в отношении возбудителей геморрагических лихорадок.

Реализация стратегии синтеза библиотек моно-, сескви- и дитерпеновых производных с использованием простых по структуре строительных блоков и методов, отвечающих требованиям «зелёной химии» выражает значительную **научную новизну** исследования. Исследование Яровой О.И. отличается системностью. В нём интегрированы методы и подходы синтетической органической химии, химии природных соединений и медицинской химии. Автору удалось в короткие сроки осуществить планомерную и значительную по объёму работу по созданию противовирусного препарата, от химического синтеза до доклинических испытаний. Тщательный поиск мишени нового препарата, в том числе с использованием молекулярного докинга, демонстрирует глубину научного подхода О.И. Яровой, новизну исследования и позволяет в полной мере рассматривать его как работу в области медицинской химии. Выводы работы в целом отвечают сформулированным цели и задачам работы.

Высокий научный уровень и актуальность исследования подтверждаются публикациями автора в авторитетных изданиях, индексируемых международными базами данных. Содержание работы изложено в двадцати статьях в иностранных и отечественных журналах, рекомендованных ВАК. Наличие семи патентов на изобретения и одной заявки подчеркивает актуальность и востребованность исследований, направленных на создание эффективного и недорогого отечественного препарата. Работа прошла достаточную апробацию; результаты представлены в виде устных докладов на международных и российских конференциях. Поддержка работ под руководством и при участии Яровой О.И. крупными научными фондами иллюстрирует значительный научно-практический потенциал исследований и состоятельность автора в качестве организатора научно-исследовательской работы.

Следует подчеркнуть, что разработанные автором подходы к синтезу оптически чистых каркасных соединений и создание обширных библиотек на их основе позволяют в перспективе

использовать эти вещества в качестве хиральных лигандов, комплексообразователей, вспомогательных веществ в органическом синтезе.

При прочтении автореферата возник ряд вопросов и замечаний:

1. Из текста автореферата неясно, каким образом была доказана пространственная конфигурация диаминов **47-53**, полученных в результате восстановления бис-иминов под действием NaBH_4 (схема 5)?
2. Стереоконфигурация соединений **171-182** изображена на схеме 19 как абсолютная (клиновидные связи), в то время как речь идёт об относительной конфигурации, и соединения, очевидно, получены в виде рацематов.


В автореферате присутствует небольшое количество опечаток.

Отмеченные замечания не снижают общей весьма высокой научной ценности работы Яровой О.И. Полученные результаты вносят существенный вклад в химию природных соединений, медицинскую и фармацевтическую химию.

Считаю, что диссертационная работа Яровой О.И. по своим целям, задачам, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия.

Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского
Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург

Научный руководитель Института, профессор,
доктор химических наук,
академик РАН


Олег Николаевич Чупахин

Зав. лабораторией
асимметрического синтеза,
профессор, доктор химических наук




Виктор Павлович Краснов

26 сентября 2018 г.

e-mail: chupakhin@ios.uran.ru
тел.: +7 (343) 362-30-74

Подпись О.Н.Чупахина и В.П.Краснова, заверяю:
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.




О.В. Красникова