

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Чернышова Владимира Владимировича «Синтез новых гетероциклических соединений с одним и двумя атомами азота из [2.2.1]бициклических кетонов и их производных», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Одним из важнейших направлений в разработке новых эффективных лекарственных средств является получение аналогов природных физиологически активных соединений, получившее название «biology-oriented synthesis» (BIOS). С другой стороны, все большее внимание в последние годы уделяется поиску биоактивных соединений, способных связываться одновременно с двумя или более молекулярными мишенями в организме человека (в медицине) или животных (в ветеринарии). Данная работа построена на идее объединения в одной молекуле монотерпенов (терпеноидов) или их метаболитов, проявляющих широкий спектр физиологической активности, и азотсодержащих гетероциклов, являющихся наиболее популярным структурным фрагментом в используемых в настоящее время лекарственных средствах (*J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257–10274). Поэтому работа В. В. Чернышова, посвященная синтезу таких «бифармакофорных» соединений и изучению их биоактивности, является и актуальной, и практически значимой.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 179 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, разбитого на пять разделов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 200 ссылок.

В литературном обзоре, посвящённом методам формирования азотсодержащих гетероциклов на основе реакций монотерпенов и их производных, автор проанализировал пять основных типов реакций, применяемых для этой цели, а именно:

- 1) Формирование гетероциклического ядра, связанного с фрагментом монотерпена (или его метаболита) экзоциклической связью C–C или C–N;
- 2) Формирование азагетероцикла, связанного с терпеновым фрагментом через линкер;
- 3) Образование гетероцикла, аннелированного с молекулой терпена (или производного терпена);
- 4) Синтез гетероцикла, спирочлененного с терпеновым фрагментом;
- 5) Получение азот-содержащего гетероциклического соединения с помощью реакций, в которых протекает разрыв монотерпенового каркаса.

Литературный обзор дает хорошее представление о достижениях в обсуждаемой области органической химии. Незначительное количество ошибок и опечаток не портит положительного впечатления от этого обзора. Возможно, после некоторой доработки его следовало бы опубликовать в специализированном журнале.

Описание собственных результатов также состоит из пяти разделов. Первый (и самый большой) посвящён изучению реакций производных бицикло[2.2.1]гептана с *o*-аминофенолом, *o*-аминотиофенолом и *o*-фенилендиамином. Показано, что нагревание этих 1,4-бинуклеофилов в присутствии хлорида цинка с (+)-камфорой и норкамфорой без растворителя приводит к образованию соответствующих 2-замещенных бензазолов с разрывом бициклического каркаса терпеноида или его аналога. Аналогичный процесс наблюдался при нагревании указанных динуклеофилов с (–)-фенхоном и хлоридом цинка в качестве катализатора в феноле. Напротив, (–)-фенхон при нагревании с антраниламидом без растворителя в присутствии хлорида цинка углеродный остов терпеноида не разрушается, а продуктами являются соответствующие спиросочлененные аминали. Доказано, что образование бензазолов протекает с промежуточным участием свободных радикалов, предложен механизм этого процесса.

Во втором разделе изучено взаимодействие камфорной кислоты с различными 1,*n*-диаминами (1,2-этилендиамин, 1,3-пропилендиамин, *o*-фенилендиамин, 2-аминобензиламин, 1,3-диаминопропан-2-ол). Показано, что в зависимости от соотношения реагентов и условия проведения реакции могут быть получены либо продукты, в которых азатетероцикл аннелирован к остову терпеноида, либо бисимиды, в которых два фрагмента камфорной кислоты связаны между собой диаминовым мостиком.

Третий раздел посвящен синтезу моноимидов камфорной кислоты из соответствующих аминов или аминок спиртов. В этой части работы автором был отработан однореакторный метод превращения (+)-камфорной кислоты в ее имиды.

Далее автором из (+)-кетопиновой кислоты и *N*-гидроксиимидатов была получена серия 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов. Наконец, эти же реагенты были использованы для превращения (+)-камфоленовой кислоты в производные 1,3,4-оксадиазола, 1,2,4-оксадиазола и 1,2,4-тиадиазола.

Строение полученных соединений было определено методами 1D и 2D ЯМР спектроскопии, а в ряде случаев однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа. Для широкого круга синтезированных соединений была изучена их биоактивность по отношению к вирусам гриппа (штаммы H1N1, H3N2, H5N2), вирусу Зика и т.д. Среди протестированных соединений были обнаружены вещества, проявляющие достаточно

высокий уровень биоактивности, что позволяет их рассматривать как потенциальные соединения-хиты для последующего направленного поиска антивирусных агентов.

Экспериментальная часть диссертационной работы содержит необходимую информацию о впервые синтезированных соединениях. Приведены данные ЯМР и ИК спектроскопии, результаты масс-спектрометрии высокого разрешения, углы вращения для оптически активных веществ. Для твердых веществ указаны температуры плавления. Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает.

Список литературы насчитывает 200 наименований и включает основные работы, опубликованные по теме литературного обзора за последние 20 лет.

Материалы диссертации опубликованы в 11 печатных работах, в том числе в 4 статьях в рецензируемых журналах, индексируемых системами Web of Science и Scopus, одном патенте, а также в 6 тезисах докладов на российских конференциях. Автореферат и научные публикации полно отражают содержание диссертации.

Замечания.

- 1) Автор называет диастереомеры соединений оптическими изомерами, что неправильно. Диастереомеры являются стереоизомерами, но не оптическими изомерами.
- 2) В разделе 2.1. автор несколько раз отмечает, что не уверен на 100%, что выпавшие кристаллы представляют собой основной образовавшийся диастереомер, хотя эта проблема решается растворением выпавших кристаллов в соответствующем дейтерорастворителе, и сравнением спектров ЯМР со спектрами полученными до разделения реакционной смеси.
- 3) Квантово-химические расчеты интермедиатов не могут служить доказательством того или иного механизма реакции. Для этой цели требуется расчёт поверхности потенциальной энергии и локализация переходных состояний процессов. Действительно, предложенный механизм вызывает сомнения, т.к. окисление фенолов менее эффективно, чем окисление анилинов. Поэтому участие интермедиатов **A** и **B** (схема 48) кажется сомнительным. В реакциях *орто*-аминофенола с камфорой более вероятным представляется окисление полуаминалей, приводящее к образованию катион-радикалов **N**, а далее – интермедиатов **C**, **D**, **H**, **J** или **O**. Если автор полагает, что на окисление критическим образом влияет координация с катионом цинка, то катион цинка должен присутствовать и в расчетах.
- 4) Из обсуждения неясно, почему бициклические кетоны вступают в реакции образования бензозолов с разрывом связи C–C в исходном кетоне, в то время как моноциклические кетоны не способны образовать соответствующие продукты, а также – почему в случае фенхона разрывается именно связь C(2)–C(3). Было бы уместно высказать хотя бы какие-то предположения о стереоэлектронных эффектах, ответственных за это.

5) Вывод о том, что в реакции (–)-фенхона с замещенными анилинами наряду с соединениями **221a–223a** образуются их эпимеры именно по атому C(4), **221b–223b**, не имеет однозначных экспериментальных подтверждений. Хотя интуитивно кажется, что именно так и должно быть, были бы очень уместны эксперименты, доказывающие это, либо тщательный анализ спектральных и физико-химических свойств полученных соединений в сравнении с их структурными аналогами, включая анализ спектров кругового дихроизма и углов вращения плоско поляризованного света.

6) Включение превращения $K \rightarrow L$, видимо, должно объяснить частичную рандомизацию при атоме C(4) фенхона, но на схеме 48 это превращение сопровождается изменением конфигурации при атоме C(1). Очевидно, это опечатка, но остается вопрос про конфигурацию атома C(4): поскольку образование продуктов **221** возможно напрямую из интермедиата **K**, образование смеси диастереомеров может иметь разную природу. Считает ли автор, что 1,2-миграция атома водорода является нестереоселективной? Или что это процесс стереоспецифический, а образование второго диастереомера продукта является следствием инверсии третичного радикала? Что известно о скоростях инверсии таких радикалов? Аргументированные рассуждения на эту тему могли бы усилить положительное впечатление от данной работы.

7) На рис. 12 приведены структуры соединений **280a** и **282**, которые на схеме 51 обозначены как **234a** и **236**. Нужно отметить также, что механизм образования соединений **234–236** в работе не приведен, хотя для них возможны разные варианты последовательности образования новых связей.

8) Описание некоторых спектров ЯМР соответствует скорее подходу «что вижу, о том пою», чем формальным правилам. Так, для соединений **225–227** сигнал протона при атоме C(11) описан как гептет, хотя этот протон имеет КССВ с тремя типами двух неэквивалентных протонов, т.е. формально представляет собой триплет триплетов триплетов, поэтому лучше было бы описывать его как мультиплет, тем более значения КССВ, приведенные для этого «септета» и для протонов при атоме C(10), отличаются.

9) Оформление списка литературы различается для разных цитируемых публикаций, в том числе для статей из одного журнала. Имеется некоторое количество опечаток и неудачных выражений, однако я не знаю ни одной работы, где бы их не было вовсе.

Поскольку доказательство механизма реакции – задача чрезвычайно трудная, если вообще выполнимая, то замечания 3–6 являются скорее пожеланиями увидеть какие-то более-менее аргументированные предположения по указанным вопросам. Суммируя, можно сказать, что отмеченные недостатки принципиально не влияют на общую положительную оценку данной работы, которая представляет собой комплексное

исследование, выполненное на высоком научном уровне. Полученные результаты значимы для фундаментальной науки и со временем могут найти определённую практическую ценность. Характер выполненных исследований (синтетических, спектральных, расчётных) демонстрирует высокий квалификационный уровень диссертанта. Автореферат и научные публикации полно отражают содержание диссертации.

Таким образом, диссертационная работа В.В. Чернышова «Синтез новых гетероциклических соединений с одним и двумя атомами азота из [2.2.1]бициклических кетонов и их производных» по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, обоснованности научных положений и выводов, достоверности, теоретической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9–14 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г, № 842, а её автор – Чернышов Владимир Владимирович заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент:



Трушков Игорь Викторович, доктор химических наук (специальность 02.00.03 – органическая химия), доцент по кафедре органической химии, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем (№ 33).

Телефон: +79166459951

Адрес электронной почты: trush@ioc.ac.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

Адрес: 119134, Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон: +7 499 137-29-44. Факс: +7 499 135-53-28. E-mail: secretary@ioc.ac.ru

<https://zioc.ru>

07.09.2021.

Подпись И.В. Трушкова заверяю:

Учёный секретарь, к.х.н.:



И.К. Коршевец