

«УТВЕРЖДАЮ»
проректор по научной работе
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского»
_____ М.В. Иванченко
«3» сентября 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

На диссертационную работу Чернышова Владимира Владимировича на тему "Синтез новых гетероциклических соединений с одним и двумя атомами азота из [2.2.1]бициклических кетонов и их производных", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Актуальность темы исследования

Синтетическая трансформация природных соединений, в частности доступных вторичных метаболитов растений (монотерпенов, монотерпеноидов), обладающих нативной биологической активностью, с целью получения субстанций эффективных лекарственных препаратов является одним из перспективных направлений медицинской химии. Одним из возможных направлений трансформации природных бициклических монотерпеноидов и их производных является конструирование азотсодержащих гетероциклов на платформе исходных природных соединений. Данный подход может привести к получению органических соединений, обладающих новым спектром фармакологических свойств по сравнению с исходными молекулами. В связи с этим, работа Чернышова В.В. является чрезвычайно актуальным направлением современных исследований.

В.В. Чернышов выполнил большую работу, которую можно разделить на несколько синтетических направлений: изучение реакции ароматических аминов, функционализированных по положению 2 OH, SH или NH₂ группой, с [2.2.1]бициклическими кетонами ((+)-камфорой, (-)-фенхоном и норкамфорой); синтез производных имидазола и пиримидина из продукта окисления (+)-камфоры ((+)-камфорной кислоты); синтез имидов (+)-камфорной кислоты; синтез замещенных 1,2,4-оксадиазолов из (+)-кетопиновой и (+)-α-камфоленовой кислот (также являющихся производными (+)-камфоры).

Автором выполнена большая работа по изучению ранее не описанного в литературе взаимодействия бициклических кетонов с *o*-замещенными анилинами и выделению, очистке, установлению структуры полученных бензоазолов, замещенных по положению 2 гетероцикла. Предложен

логичный путь образования целевых бензимидазолов, бензтиазолов и бензоксазолов, включающий в себя стадии формирования радикальных частиц. Найден эффективный способ синтеза конденсированных полициклических соединений – производных имидазола и пиримидина из (+)-камфорной кислоты, заключающийся в нагревании кислоты с ароматическими диаминами без катализатора и растворителя и с алифатическими диаминами – кипячением в феноле. Изучена реакция имидизации (+)-камфорной кислоты с участием аминов различного строения и гидразидов. Впервые получен ряд 1,2,4-оксадиазолов, содержащих в положении 5 гетероцикла заместитель каркасного строения, из (+)-кетопиновой кислоты. Показана возможность конструирования азотсодержащих гетероциклических ядер из карбоксильной группы (+)- α -камфоленовой кислоты. Все полученные в работе соединения исследовали на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1), некоторые из активных соединений исследовали и на активность в отношении других штаммов вируса гриппа А. В результате выполненной работы обнаружены соединения-лидеры, перспективные для детальных биологических исследований их противовирусной активности.

Общая структура диссертации

Диссертационная работа (179 стр.) построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, результатов и выводов, списка используемых сокращений и списка литературы, насчитывающего 200 источников.

Литературный обзор (48 стр., 109 ссылок) написан хорошим языком, легко читается, отлично структурирован и представлен в логичной форме для цели, поставленной в диссертационном исследовании. Литературный обзор включает в себя литературные данные, обобщенные за период с 2000 по 2020 г. В обзоре рассмотрены химические превращения монотерпенов и их производных, включающие стадии формирования гетероциклического азотсодержащего ядра. Рассмотрены фармакологические свойства, каталитическая активность и прочее применение полученных соединений.

В литературном обзоре демонстрируется, что в последние два десятилетия значительно возрос интерес к синтезу соединений, содержащих гетероциклическое азотсодержащее ядро и монотерпеновый остаток. Конструирование азотсодержащего гетероцикла на основе монотерпенов или их производных приводит к образованию соединений, обладающих разнообразной фармакологической и/или каталитической активностью.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что Чернышовым В.В. были получены новые производные (+)-камфоры и ее производных, содержащих одну или несколько карбоксильных групп. Как наиболее теоретически значимый

результат, стоит отметить изучение ранее не известных в литературе реакций [2.2.1]бициклических кетонов с *орто*-фенилендиаминами, *орто*-аминофенолами и *орто*-аминотиолами. Во-вторых, описан ряд новых гетероциклических азотсодержащих соединений, полученных из (+)-камфорной кислоты – конденсированных полициклов, содержащих ядра бензимидазола, перимидина, хиназолина, имидазолина и дигидропиримидина, а также *N*-замещенных (1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов, некоторые из которых обладают высокой противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А, флавивирусов. В-третьих, впервые показана возможность синтеза замещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих в положении 5 гетероцикла фрагмент бицикло[2.2.1]гептанона-2, из (+)-кетопиновой кислоты. И, как наиболее практически значимый результат, полученные 1,2,4-оксадиазолы обладают очень высокой противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1).

Экспериментальная часть (69 стр.) выполнена на очень высоком уровне и не вызывает нареканий.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Все представленные в экспериментальной части диссертации соединения выделялись препаративно, тщательно охарактеризованы физико-химическими методами установления структуры и чистоты химических соединений: спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , в том числе гетероядерные ^1H - ^{13}C и гомоядерные ^1H - ^1H корреляции, масс-спектрометрия, включая масс-спектрометрию высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, инфракрасная спектроскопия. Также для всех соединений определялись удельное вращение и температура плавления. Кроме того, преимущественная часть полученных диссертантом результатов опубликована в международных рецензируемых изданиях и, значит, прошла апробацию в международном экспертном сообществе.

Замечания

Работа В.В. Чернышова выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, изложена четко и аргументировано. По работе отсутствуют сколько-нибудь серьезные замечания. Имеются вопросы, носящие дискуссионный характер:

1. На страницах 107-108 в названии (+)- α -камфоленовой кислоты стоит два дефиса вместо одного.
2. В таблицах 4-8 зачастую отсутствуют доверительные интервалы в показателях полумаксимальной цитотоксической концентрации и концентрациях полумаксимального ингибирования.

3. Имена сотрудников института медицинских исследований Рега, как и название самого института, приведено на английском языке, возможно, уместнее было бы перевести на русский.
4. В работе присутствует аббревиатура «ФЕН НГУ», однако отсутствует полное название «Факультет Естественных Наук Новосибирского Государственного Университета».
5. Обсуждение исследования противовирусной активности имидов (+)-камфорной кислоты в отношении флавивирусов, следовало бы дополнить аргументацией выбора объекта исследований.
6. В обсуждении результатов диссертации следовало бы привести предполагаемые механизмы для ключевых стадий синтеза целевых продуктов.

Указанные замечания не носят принципиальный характер, не вступают в противоречие с основными положениями диссертации и **не ставят под сомнение достоверность** полученных экспериментальных данных и сделанных выводов.

Апробация работы и публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК. Все статьи опубликованы в журналах, индексируемых *Web of Science*, относятся к рейтинговым международным журналам. Так же получен 1 патент и опубликовано 6 тезисов докладов на всероссийских и международных научных конференциях. **Содержание диссертации полностью отражено в представленных публикациях.**

Таким образом, диссертация Чернышова Владимира Владимировича является научно-квалификационной работой, в которой выполнено актуальное, важное и объемное исследование в области органического синтеза на основе монотерпеноида (+)-камфоры и ее производных, содержащих одну или несколько карбоксильных групп, получены новые азотсодержащие гетероциклические вещества, обладающие противовирусной активностью.

Результаты, полученные в диссертации результаты могут быть рекомендованы для применения в научных организациях, в которых изучаются методы синтеза и применения органических соединений: химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, химический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и другие.

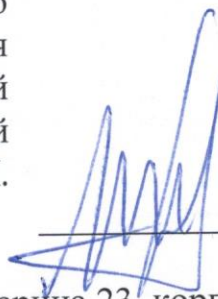
Ведущая организация считает, что диссертационная работа Владимира Владимировича Чернышова по поставленным задачам, уровню их решения, научной новизне, теоретической и практической значимости, актуальность

удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор – Владимир Владимирович Чернышов заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв подготовлен доктором химических наук, заведующим кафедрой органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» А.Ю. Федоровым.

Отзыв обсуждён и утверждён на заседании кафедры органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (протокол № 1 от «31» августа 2021 года).

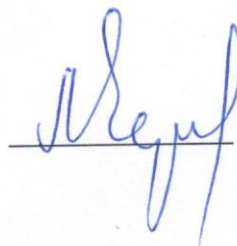
Заведующий кафедрой органической химии, заместитель проректора по научной работе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», д.х.н.



Федоров Алексей Юрьевич

603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина 23, корп. 2, Химический факультет, Кафедра органической химии; рабочий телефон: 8 (831) 462-32-32; личный телефон: +7-910-872-38-70; адрес электронной почты: afedorovNN@yandex.ru

Подпись А.Ю. Федорова заверяю
Ученый секретарь ученого Совета
ННГУ



Черноморская Л.Ю.