

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе **Маренина Константина Сергеевича** «**Синтез полифункциональных соединений, построенных на основе фрагментов природных монотерпенов и природных аминокислот и их фосфорных аналогов**», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

На протяжении последних трёх десятилетий неуклонно возрастает значимость оптически активных природных монотерпеновых соединений для тонкого органического синтеза. Помимо их лёгкой сырьевой доступности и хорошо изученной реакционной способности, дополнительную ценность приобретают исключительные «стереоиндуцирующие» свойства этих веществ – способность в ходе синтетических превращений сохранять начальную собственную хиральность (неизменность асимметрических центров) и активно влиять на конфигурацию новых хиральных центров, образующихся при реализации выбранных реакций. По многим качественным показателям современные хиральные терпеновые производные уже превосходят природные *L*-аминокислоты, длительное время выполнявшие основную «стереоиндуцирующую» функцию в энантиоселективном органическом синтезе и стереодифференцирующую функцию в хроматографическом анализе оптически активных соединений.

Необъяснимо, но к настоящему времени неизвестны работы, исследование которых было бы посвящено синтезу «гибридных» соединений на основе монотерпенов и аминокислот. Необъяснимо и неожиданно потому, что «укомплектованность» таких гибридных молекул хиральными фрагментами терпенов и аминокислот, обладающих собственными выдающимися качествами, включая фармакофорные свойства, может обеспечить им появление необычных свойств и качеств, отсутствующих у их предшественников, и привести к созданию совершенно новых классов перспективных материалов. Поэтому **цель** настоящей диссертационной работы, сформулированная как «*разработка способов получения оптически активных соединений ... на основе производных монотерпенов и аминокислот...*» является **актуальной, обоснованной и очень перспективной**.

Для достижения поставленной цели соискатель сформулировал четыре задачи. В них предлагалось в качестве удобных исходных субстратов использовать α -нитрозохлориды каранового, пинанового и *пара*-ментанового ряда, из которых *in-situ* легко могут быть получены нитрозоолефины – весьма реакционноспособные соединения, полезные для реакций с аминокислотами. При этом планировалось изучить стереоселективность указанной реакции на примере энантиомерно-чистых аминокислот и рацемических смесей. При успешном решении этих задач дальнейшим направлением развития работы должны были стать: 1) функционализация гибридных молекул терпенов и аминокислот для построения C_2 -симметричных хиральных лигандов и 2) тестирование реакции Кабачника-Филдса для синтеза аминифосфонатных производных – фосфор-содержащих структурных аналогов вышеуказанных гибридных молекул. Отмечаю, что содержательная часть диссертационной работы **полностью соответствует** заявленной **цели исследования** и сформулированным **задачам**. Соискателю удалось добиться прогресса в реализации всех сформулированных задач.

Рецензируемая работа К.С. Маренина изложена на 102 страницах и имеет классическую структуру: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы и список цитируемой литературы, включающий 159 первоисточников и охватывающий временной интервал с 1898 по 2016 годы.

Литературный обзор, посвященный использованию в органическом синтезе генерируемых *in-situ* нитрозоолефинов, позволяет правильно соотнести и сопоставить между собой результаты, полученные в данной работе, с теми, которые были получены ранее на других объектах и описанные в литературе. Соискатель показал, что, согласно литературным источникам, для нитрозоолефинов изучены два основных типа превращений. Это взаимодействие с нуклеофилами по активированной двойной $C=C$ связи и реакция циклоприсоединения, прежде всего – $[4+2]$ -циклоприсоединения. Именно первый из указанных типов соискатель выбрал для собственного исследования.

Литературный обзор выполнен очень корректно, грамотно структурирован и написан хорошим научным языком. Соискатель не сбивается на простое перечисление фактов, а даёт им рациональную оценку. Текст всей диссертационной работы, включая Обсуждение, излагается ясно и поэтому легко читается. В глаза не бросаются какие-либо методические и стилистические недостатки. Приведённые авторские комментарии, относящиеся к выявленным фактам и полученным данным, логичны и в должной степени обоснованы. Минимум опечаток и пунктуационных неточностей усиливает общее благоприятное впечатление.

К несомненным достижениям соискателя следует отнести результаты исследований по взаимодействию α -нитрозохлоридов монотерпеновых углеводородов (+)-3-карена, (–)- α -пинена и (+)-лимонена с природными аминокислотами (аланином, фенилглицином, фенилаланином, метионином и гистидином), использованными в виде единственных энантиомеров или рацемических смесей. Важным поворотным моментом в данном исследовании стало обнаружении соискателем таких реакционных условий, при которых удалось минимизировать неизбежное образование побочных сопряженных оксимов и повысить выход целевых α -аминооксимов, что, собственно, и позволило реализовать весь план исследований. Сюда же следует отнести успех в поиске подходящих реакционных условий для синтеза терпен-содержащих производных α -аминофосфоновых кислот по реакции Кабачника–Филдса. Интересные результаты были получены при изучении стереоиндуцирующего и стереодифференцирующего эффекта монотерпеновых структурных фрагментов. Так, неожиданным оказался факт, что в реакции α -нитрозохлоридов (+)-3-карена и (–)- α -пинена с рацемическим гистидином реагирует исключительно *L*-энантиомер аминокислоты (стр. 41). Кроме того, по моему мнению, заслуживает особого внимания выявленные соискателем закономерности в спектральных характеристиках синтезированных аминокислотных гибридных соединений – информация о различиях в хим.сдвигах диастереотопных метокси-групп и константах ССВ $^1J_{C-P}$ (стр. 49–50), на основании которой для органиков-синтетиков открывается возможность быстрого установления строения (относительной конфигурации) подобных хиральных соединений без привлечения РСА. Считаю, что соискателем получен весомый экспериментальный материал, который по своей новизне и качеству является исчерпывающим для кандидатской диссертационной работы. Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 5 статьях и оформлены в виде 7 тезисов докладов на отечественных и международных конференциях.

Отмечаю высококвалифицированное использование в работе ЯМР-спектроскопии в качестве основного инструмента установления строения новых соединений. Добавлю также, что, имея представления о химической нестабильности многих синтезированных соискателем соединений, понимаю, почему масс-спектропия высокого разрешения стала основным методом определения брутто-формулы и установления элементного состава молекул новых продуктов.

Представленная диссертационная работа является **логически завершенной**, весь материал тематически однороден и оформлен в соответствии с требованиями ВАК. **Выводы** отражают наиболее существенные результаты, полученные соискателем и аргументированные в достаточной степени по ходу изложения.

Аннотация, несмотря на незначительное несовпадение название его подразделов с подразделами диссертационной работы, полностью отражает содержание основной работы, не искажает сути проведённых исследований и позволяет сделать те же выводы, что зафиксированы в диссертации.

Вместе с тем, не могу согласиться или принять ряд моментов, недостаточно освещённых в работе или вызывающих вопросы (недопонимание):

Замечания по Литературному обзору

1) Общее замечание: на многих Схемах отсутствуют выходы получаемых продуктов, что не позволяет в должной мере оценить синтетический потенциал приведённых превращений нитрозоолефинов.

2) Схема 5 (стр. 13): непонятно, почему соискатель данное превращение классифицирует как «1,2-Присоединение». Какие для этого имеются основания или факты?

3) Схема 26 (стр. 26): неудачная и неуместная схема, поскольку 1) не объясняет образования пиразолиновых производных и совсем не даёт представления о пути образования N-нитрозопиразолина **44**; 2) рассматриваемый здесь процесс образования указанных пиразолиновых продуктов из нитрозоолефинов и диазосоединений относится к реакциям не [4+2]-, а [3+2]-циклоприсоединения, в которых нитрозоолефин – это именно 2 π -компонента.

Замечания по Обсуждению результатов

4) Основное замечание: считаю, что 20 страниц Обсуждения полученных результатов – это несколько недостаточно для полноценной кандидатской диссертации по синтетической органической химии. Не считаю, что соискатель обсудил или прокомментировал все ключевые моменты собственной работы. Например, на стр. 33 никак не поясняются и не комментируются причины, из-за которых различается процентный выход *пара*-ментановых соединений, эпимерных **62**, **63** (по 5%) и **64** (10%). Возможен ли такой подбор реагентов или соответствующих реакционных условий, при которых выход эпимеров будет сопоставим или даже выше, чем для указанных стереоизомеров? Вопрос не второстепенный, поскольку в последнем случае открылась бы синтетическая возможность выхода на производные другого стереоизомерного ряда, не описанные в данной диссертации.

5) Аналогичный вопрос по результатам, изложенным на стр. 43–45. Имеется ли у соискателя рациональное объяснение тому факту, почему для структурно-родственных

производных пинана и карана при их взаимодействии с этилендиамином выход C_2 -симметричных молекул («сшитых» через этилендиамин, Схема 37) различается в 2 раза? И почему тогда в случае получения «сшитых» соединений **79** и **80** каранового и пинанового скелета выход продуктов одинаков? Какие имеются синтетические возможности по управлению (регулированию) этих и подобных им превращений терпеновых соединений?

6) Из обсуждения на стр. 39 следует, что, касательно расположения заместителей в имидазольном кольце соединений **70b^L** и **76b^L**, строение последних не было строго доказано. Неясно, почему не были предприняты попытки проведения рентгеноструктурного анализа этих соединений или их солей? Соответствующие комментарии соискателя здесь тоже отсутствуют.

Замечания по Экспериментальной части

7) При описании характеристик новых соединений **55a**, **59a** и **60** отсутствуют данные об определении их брутто-формул (нет анализа пика $[M^+]$ в масс-спектропии высокого разрешения и/или данных элементного анализа).

8) Для новых продуктов **84/84'**, **85/85'**, **86/86'**, **87'** и **88'** нет никаких дополнительных физико-химических и спектральных данных, кроме ЯМР 1H и ^{13}C . Для нового соединения **87** не приведены характеристичные полосы поглощения в ИК-спектре.

Замечания по Выводам

9) Два небольших замечания по Выводу 4. Поскольку в данной работе не проводилось никаких кинетических исследований, формулировать заключение о «*возрастании скорости реакции*» некорректно. Соискатель может лишь отметить сокращение времени реакции при выбранных им реакционных условиях.

10) Здесь же: заключение о том, что соискателем «... *охарактеризованы первые представители...*» аминоксифонатных производных монотерпенов выглядит преждевременным, поскольку для восьми из десяти синтезированных им таких производных (**84/84'**, **85/85'**, **86/86'**, **87'** и **88'**) в Экспериментальной части отсутствуют какие-либо физико-химические и спектральные данные, кроме ЯМР 1H и ^{13}C .

Замечание по Списку литературы

11) Дублируются ссылки [33] и [81].

Обращаю внимание на некоторые структурные и терминологические неточности в работе:

12) Схема 21 (стр. 21): циклоаддукт метилпропаргилового эфира и трихлорнитрозоэтилена изображён неверно.

13) Номенклатурное название (ИЮПАК) соединения **79** (стр. 76) требует корректировки.

Высказанные замечания и вопросы не влияют на высокую общую оценку представленного научного исследования. На основании проведенного анализа и рассмотрения полученных соискателем результатов считаю, что диссертация К.С. Маренина является **полноценной научно-квалификационной работой**, её результаты станут заметным вкладом в решение актуальной научно-практической задачи – синтез новых полифункциональных

хиральных гибридных органических молекул. Выполненное исследование **соответствует требованиям пунктов 9, 10 и 11 Положения №842** о порядке присуждения учёных степеней от 24 сентября 2013 года. Представленная работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в области исследований: 1 – Выделение и очистка новых соединений; 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 10 – Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

По актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности, новизне и практической значимости диссертационная работа **соответствует всем требованиям ВАК** о порядке присуждения учёных степеней, а её автор, Константин Сергеевич Маренин, **заслуживает присуждения** учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

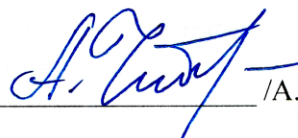
Официальный оппонент:

к.х.н., доц., с.н.с. Института катализа
им. Г.К. Борескова (ИК СО РАН)

630090, г. Новосибирск, пр-кт акад. Лаврентьева, д.5,

раб.тел.: 8(383)326-96-89;

chibirv@catalysis.ru

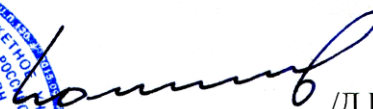


/А.М. Чибирьев/

12 января 2017 года

«Подпись с.н.с. А.М. Чибирева заверяю»

Учёный секретарь ИК СО РАН, д.х.н.



/Д.В. Козлов/