

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Маренина Константина Сергеевича

«Синтез полифункциональных соединений, построенных на основе фрагментов природных монотерпенов и природных аминокислот и их фосфорных аналогов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия

Хиральные терпены, как возобновляемые природные соединения, являются привлекательными в качестве строительных блоков для создания разнообразных оптически активных гетероатомных производных с сохранением стереоконфигурации терпенового фрагмента. Важными для органического синтеза являются оптически активные лиганды на основе терпенов с заданным набором и расположением гетероатомных функций. Эти лиганды могут найти применение как хиральные индукторы или прохиральные субстраты в реакциях асимметрического синтеза. Помимо этого, терпены, содержащие аминокислотные и фосфатные фрагменты являются перспективным для дальнейшего синтеза биологически активных соединений. Таким образом, разработка методов получения новых полифункциональных производных терпенов, содержащих аминокислоты (или её фосфорного аналога) фрагменты является актуальной задачей.

Диссертация выполнялась в Лаборатории терпеновых соединений Новосибирского института органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН в рамках бюджетного проекта «Создание новых эффективных методов синтеза соединений с заданными функциональными свойствами на основе ароматических и гетероциклических соединений, включая полифторированные производные» по приоритетному направлению V.44. «Фундаментальные основы химии» (2013-2016 гг.) при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проектов 12-03-31078 мол_а и 16-33-00696 мол_а.

Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста, содержит 4 рисунка, 39 схем и 3 таблицы и состоит из Введения, Обзора литературы «Использование генерируемых *in situ* нитрозоалкенов в органическом синтезе», Обсуждения результатов собственных исследований, Экспериментальной части, Выводов и Списка цитируемой литературы, включающего 160 наименований.

В Обзоре литературы, посвященном использованию генерируемых *in situ* нитрозоалкенов в органическом синтезе, приводятся сведения о путях генерации нитрозоалкенов и их реакции с различными азот-, сера- и углеродсодержащими

нуклофилами, приводятся литературные данные о реакции 1,2- и 1,4-присоединения. Также уделяется внимание реакциям [4+2]-циклоприсоединения, где нитрозоалкен выступает в роли сопряженного гетеродиена. На основании анализа литературы автор делает вывод о том, что нитрозоалкены, как электронодефицитные соединения, способны вступать в реакцию с широким спектром электроноизбыточных реагентов. Анализ литературы позволяет оценить степень изученности данного направления и значимость поставленной автором цели исследований.

В разделе «Синтез полифункциональных соединений, построенных на основе фрагментов природных монотерпенов и природных аминокислот и их фосфорных аналогов» приводятся обсуждение собственных результатов соискателя по разработке методов синтеза гибридных производных – α -замещенных оксимов терпенового ряда с фрагментами аминокислот. Следующий раздел посвящен описанию экспериментальной работы, проделанной автором.

Диссертация Маренина К.С. является верно логически выстроенной. На начальном этапе автор исследует взаимодействие нитрозохлоридов терпенов с ахиральными аминокислотами, проводит оптимизацию процесса. На последующих этапах полученные результаты использовались для всестороннего изучения реакций с L-аминокислотами и их эфирами. Завершающей частью диссертационной работы является изучение стереоселективности процессов при использовании рацемических смесей аминокислот. Синтез α -аминофосфоновых кислот с терпеновыми фрагментами является демонстрацией широты синтетической мысли диссертанта. Основная **научная новизна** этой части работы заключается в выборе правильной стратегии синтеза новых хиральных аминокислотных производных терпеновых соединений.

Научная новизна. К основным научным достижениям диссертации можно отнести следующие положения.

Во-первых, автором впервые показана возможность простого синтеза полифункциональных замещённых α -аминооксимов терпенового ряда на основе углеродных скелетов (+)-3-карена, (–)- α -пинена и (+)-лимонена, содержащих структурный фрагмент аминокислоты либо её эфира. Особо хотелось отметить, что автором разработаны условия, приводящие к стереоселективному аминированию нитрозохлоридов 3-карена, α -пинена и лимонена действием широкого ряда аминокислот. Разработаны методы очистки, позволяющие выделять продукты в диастереомерно чистом виде, что безусловно является важным аспектом данных исследований. Проведена химическая модификация полученных терпен-аминокислотных гибридов как по оксимной группе терпенового фрагмента (O-алкилирование хлористым метиленом), так и по

сложноэфирной группе аминокислотного фрагмента (амидирование диэтиламино), что безусловно важно при использовании их в качестве хиральных лигандов.

Во-вторых, автором получены уникальные результаты по стереоиндуцирующим эффектам фрагмента (+)-3-карена и (-)- α -пинена в реакциях хиральных нитрозохлоридов со смесями *D,L*-энантиомеров пролина и эфиров ряда α -аминокислот. В работе обнаружены широкие вариации стереоселективности процесса в реакции отщепления-присоединения: от полного отсутствия до близкой к 100% селективности в зависимости от сочетания реагентов. Эти результаты важны не только для химии хиральных терпенов, но и, в целом, для биоорганической химии.

В третьих, автором разработан метод синтеза полифункциональных терпенсодержащих производных α -аминофосфоновых кислот по реакции Кабачника-Филдса. Исходя их производных нитрозохлоридов - монотерпенов аминоксимонов и *O*-метилированных аминоксимонов в обычных условиях или для аминоксимонов со свободной оксимной группой при микроволновом облучении получены ценные производные α -аминофосфоновых кислот. Особо хотелось отметить, что в работе изучено стереоориентирующее влияние терпенового фрагмента на конфигурацию образующегося в ходе реакции нового асимметрического центра в диэфирах α -аминофосфоновых кислот.

Практическая значимость. Диссертация Маренина К.С. имеет практическую ценность для координационной химии. Полученные автором новые терпен-аминокислотные производные могут быть использованы в ИНХ СО РАН, как интересные хиральные лиганды для получения комплексных соединений, в том числе и имеющих люминисцентные свойства. Полученные синтетические данные могут с успехом использоваться в синтезе макроциклических лигандов и различных гетероциклических соединений. Синтезированные производные терпенов содержащих аминокислотные кислоты могут представлять интерес в биохимии и фармакологии в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом экспериментального материала, выполненного с использованием комплекса современных химических и физико-химических методов (РСА, УФ- и ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементного анализа и др.). Все основные выводы и защищаемые положения представляются обоснованными и не вызывают сомнений. Результаты работы апробированы на российских и международных конференциях. Опубликованные работы отражают основное содержание и новизну работы.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. Вторая часть литературного обзора, посвященная реакции [4+2]-циклоприсоединения, демонстрирует синтетическую ценность нитрозоалкенов, но, в тоже время, не относится к тематике исследований диссертации.
2. В разделе 3.1.1 (стр. 32) автор приводит следующее: «Синтетический подход, использованный нами, основан на известной схеме взаимодействия NOCl с двойной углерод-углеродной связью в исходном терпене с последующим **замещением атома хлора** на аминокгруппу». В тоже время в литературном обзоре (стр. 11), приводятся сведения о механизме «**отщепления-присоединения**» (ссылка на работу [2]). Так все же имеет место реакция **замещения** или «**отщепления-присоединения**»? Следует отметить, что автор в этом разделе вообще не обсуждает возможность протекания реакции по механизму «**отщепления-присоединения**» (см. стр. 33, абзац 3). В работе имеется путаница и с количеством карбоната натрия – не ясно нужен 10%-избыток или нет (см. стр. 33 и 37).
3. Автор в разделе 3.2.2. («Исследование стереоселективности реакции нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- α -пинена с рацемическими α -аминокислотами») не объясняет на чем основано предположение, что генерируемые *in situ* нитрозоолефины будут проявлять различную реакционную способность по отношению к *L*- и *D*-энантиомерам аминокислот или их производным, с разной скоростью образуя диастереомерные продукты присоединения. Чем объясняется факт, что при взаимодействии нитрозохлоридов терпенов с эфиром рацемического гистидина реагирует исключительно его *L*-энантиомер? Объясните и различие в соотношении продуктов **53a** и **53b** с рацемической смесью метиловых эфиров аланина, метионина, фенилглицина и кислотной формой пролина.
4. Автор не дает объяснения роли добавок силикагеля и кислой окиси алюминия в реакции Кабачника-Филдса с участием аминоксимонов с *O*-алкилированной оксимной группой аминоксимонов терпенов. Проводили реакцию с силикагелем, пропитанным кислотами?
5. В работе имеются опечатки, (например, в экспериментальной части расчеты точных масс имеют погрешность, не удачные выражения «для **разрушения** гидрохлорида ...» (стр. 33), «*N*-терпенилзамещенной аминокислоты **55a**, **59a**, **60a** (белый мелкокристаллический порошок) представляет собой устойчивое соединение с которым удобно работать» (стр. 34), «Мы пробовали ввести в

реакцию» (стр. 70) «после проведения ТСХ разрешается новое пятно» (стр. 47) и т.д.

Однако приведенные выше замечания не ставят под сомнение основные результаты и выводы диссертации, которая является фундаментальным исследованием и содержит много новых научных данных. Экспериментальная часть работы выполнена на хорошем синтетическом уровне. Работа хорошо скомпонована, с интересом читается, несмотря на ряд досадных опечаток и незначительного количества неточностей. После изучения диссертации считаю, что результаты работы Маренина К.С. являются заметным вкладом в развитие химии терпеновых соединений, изучении их свойств и практического применения.

Выполненное исследование соответствует требованиям п.9 Положения №8420 порядке присуждения ученых степеней от 24 сентября 2013 года. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК кандидатским диссертациям, а её автор Маренин Константин Сергеевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой Технологии органических веществ и полимерных материалов, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия)
634034 г. Томск пр. Ленина 30
E-mail: yusubov@tpu.ru
Тел.: 8(3822)606119

Юсубов Мехман Сулейман оглы


(подпись)

11.08.2017
(Дата)

Подпись д.х.н. Юсубова М.С. заверяю



Ученый секретарь ТПУ


Ананьева О.А.