

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Омский государственный университет
им. Ф.М. Достоевского»
(ФГБОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского»)

Пр. Мира, 55-А, г. Омск, 644077,
Тел.: (3812) 67-01-04, факс: (3812) 22-36-41

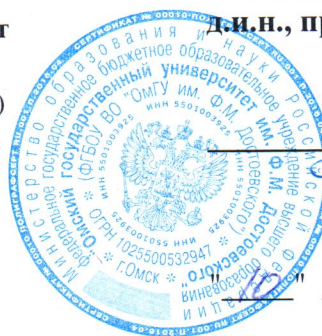
E-mail: rector@omsu.ru

<http://www.omsu.ru>

ОКПО 02069007, ОГРН 1025500532947,
ИНН/КПП 5501003925/550101001

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «ОмГУ
им. Ф.М. Достоевского»,
Д.и.н., профессор



_____ А. В. Якуб

_____ 2017 г.

_____ № _____
На
№ _____ от _____

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Маренина Константина Сергеевича «Синтез полифункциональных соединений, построенных на основе фрагментов природных монотерпенов и природных аминокислот и их фосфорных аналогов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Одним из самых перспективных и интенсивно развивающихся в последние десятилетия направлений современной химической науки в создании новых биологически активных соединений является синтез и химическая трансформация метаболитов растительного происхождения. Синтетические трансформации природных соединений с середины минувшего века прочно вошли в число ведущих направлений медицинской химии.

Диссертационная работа Маренина К.С. посвящена решению одной из таких приоритетных и актуальных научных проблем органической химии, заключающейся в разработке методов синтеза и изучению строения новых хиральных производных на основе природных модификантов, каковыми являются выбранные диссертантом в качестве исходных объектов исследования нитрозохлориды некоторых широко распространенных в природе терпеновых углеводов, таких как (+)-3-карен, (-)- α -пинен и (+)-лимонен, которые успешно применяются в качестве катализаторов асимметрического синтеза и источников энантиомерно чистых синтонов для синтеза новых биологически активных веществ, макроциклических хиральных лигандов и комплексообразователей.

В связи с этим новые исследования природных модификантов с целью получения на их основе практически полезных соединений (биологически активных веществ, хиральных

лигандов и др. для нужд фармацевтической и химической индустрии) остается **актуальной задачей** для химии природных соединений, органической и медицинской химии.

Диссертационная работа Маренина К.С. была выполнена в рамках научных проектов, поддержанных Российским Фондом Фундаментальных Исследований № 03-31078 мол_а и 16-33-00696 мол_а, также свидетельствующих об актуальности проведенных исследований.

Целью настоящего исследования соискателя являлась разработка способов получения новых оптически активных соединений содержащих несколько гетероатомных функций и обладающих заданной конфигурацией асимметрических центров, на основе производных монотерпенов и аминокислот либо фосфоновых аналогов аминокислот.

Диссертация традиционно состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственного исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Снабжена по тексту литературного обзора и обсуждения результатов схемами, таблицами, рисунками. Общий объем диссертации 102 страницы.

В литературном обзоре (раздел 2), озаглавленном «Использование генерируемых *in situ* нитрозоалкенов в органическом синтезе», основное внимание отведено рассмотрению методов и механизмов взаимодействия нитрозохлоридов и α -хлороксимов с различными нуклеофилами. Выбор тематики литобзора вполне обоснован и в должной мере указывает на ранее проведенные исследования по модификации нитрозохлоридов и α -хлороксимов.

Собственные исследования автора представлены в **разделе 3** диссертации. К сожалению, обсуждение полученных результатов работы соискателя занимает всего 20 страниц (стр. 31-50). Этот раздел традиционно повторяет название самой диссертации «Синтез полифункциональных соединений, построенных на основе фрагментов природных монотерпенов и природных аминокислот и их фосфорных аналогов» и состоит из четырех *подразделов* 3.1-3.4. В главе 3.1. описываются результаты по взаимодействию нитрозохлоридов указанных терпенов с ахиральными аминокислотами. В главе 3.2 приводятся результаты исследования по стереоселективности при взаимодействии нитрозохлоридов терпенов с хиральными (оптически активными и рацемическими) аминокислотами. В главе 3.3. представлены результаты по возможной дальнейшей функционализации замещенных α -аминооксимов. И в последней главе 3.4. приводятся данные по исследованию возможности протекания реакции Кабачника-Филдса с терпен-аминокислотными производными.

Экспериментальная часть (глава 4), содержащая описание методик полученных соединений, выполнена вполне удовлетворительно, соотнесение сигналов как протонов, так и атомов углерода при описании спектров ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии сделано корректно. Имеющиеся недостатки будут указаны в замечаниях. При описании методики синтеза каждого соединения имеются структурные рисунки молекул, атомы пронумерованы и подробно

описаны спектрально. Достоверность экспериментальных результатов не вызывает сомнений и подтверждена согласованностью данных, полученных с применением комплекса современных методов исследований, таких как ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, а также структура двух соединений доказана проведенным рентгено-структурным анализом.

Основные положения и выводы диссертационной работы, сделанные автором на основании полученных результатов, вполне обоснованы и подкреплены квалифицированным теоретическим анализом.

Таким образом, **научная новизна** представленных в диссертационной работе Маренина К.С. исследований, полученных результатов и **выводов** заключается в следующем:

1) В реакции нитрозохлоридов монотерпенов (+)-3-карена и (-)- α -пинена с аминокислотами и их эфирами образуются соответствующие замещённые α -аминооксими с сохранением исходной конфигурации асимметрических центров терпенового фрагмента.

2) Показано, что реакция взаимодействия нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- α -пинена с рацемическими аминокислотами и их производными стереоселективна и в зависимости от природы реагентов в реакцию вступает преимущественно *L*- или *D*-энантиомер аминокислоты.

3) Установлено, что α -аминооксими монотерпенов могут вступать в реакцию Кабачника-Филдса с образованием терпенсодержащих фосфоновых аналогов α -аминокислот. При этом, *O*-метилированные α -аминооксими каренового и пиненового ряда в нормальных условиях вступают в реакцию Кабачника-Филдса в присутствии катализаторов SiO_2 либо SnCl_2 , а α -аминооксими в этих условиях в реакцию не вступают, но в условиях СВЧ облучения с катализатором (кислой окисью алюминия) способны давать продукты реакции Кабачника-Филдса с высоким выходом.

Результаты представленной диссертационной работы могут быть использованы в организациях, занимающихся исследованиями в области органического синтеза: в Санкт-Петербургском государственном университете, ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, Институте органической химии Уфимского научного центра РАН, Московской академии тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова, Московском государственном университете им. М.В.Ломоносова, Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Омском государственном университете им. Ф.М.Достоевского и т.д.

По тексту диссертационной работы имеются следующие замечания:

1. В диссертации отсутствует список используемых обозначений и сокращений.

2. Введение диссертации пронумеровано разделом 1, что придает ему статус отдельной главы. Традиционно введение и предисловие является вступительной частью и не нумеруется.

ся. Во введении диссертации отсутствуют пункты, характеризующие необходимые квалификационные признаки работы: *степень разработанности темы, методология и методы исследования, научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость работы, достоверность полученных результатов, апробация работы, структура и объем диссертации*, некоторые из которых, в свою очередь, частично присутствуют в автореферате. Кроме того, во введении диссертации должны быть в тезисной форме приведены основные положения, которые выносятся на защиту, а не содержать повествовательный пересказ полученных основных результатов и выводов диссертации. Структурный абзац в диссертации **Личный вклад соискателя** желательно бы привести также, как он описан и в автореферате, без пояснения само собой разумеющихся подробностей повседневной работы соискателя-органика по выделению и очистки веществ (перегонка в вакууме, перекристаллизация, колоночная хроматография, очистка растворителей).

3. Схемы реакций в обсуждении оформлены не совсем удачно, не имеют обозначений и нумераций продуктов с определенными введенными в структуру заместителями R. Вместо этого приводится в тексте после упоминания самой схемы отдельные рисунки со структурными формулами сразу всех продуктов с выходами. Выходы и другие физико-химические характеристики можно было бы привести в отдельной таблице. Рисунок 2 с пространственным строением соединения 73L по данным РСА выбран весьма некачественным и не информативным.

4. На схеме 33 приводится гидролиз сложных эфиров N-терпенилзамещенной аминокислоты в метанольном растворе NaOH с образованием соответствующей натриевой соли (по методике написано, что взято расчетное количество натрия). А какое расчетное? 1:1, 1:2? При этом, оксимная группа соль не образует. В данном случае, возможно частичное образование и двойной натриевой соли (например, в ЯМР ^1H соединения 55a нет сигнала OH-протона, в отличие от исходного эфира 55 и в ИК-спектре нет колебаний OH-группы).

5. По тексту диссертации идет упоминание о применении соединений в качестве лигандов для синтеза комплексов с некоторыми металлами. Однако, не приводится ни одной схемы их образования и характеристик комплексов (хотя в списке публикаций по материалам диссертации приведены 2 статьи, посвященные именно синтезу комплексов).

6. В экспериментальной части описание соединений приводятся не в прямой последовательности. После соед. 58 идет соед. 65, и только после соед. 70 следует соед. 59. При описании спектров применена неудачная нумерация атомов углерода и протонов через скобки, например, (C(1)), проще было бы нумеровать в ЯМР ^{13}C - C-1 или соответственно в ЯМР ^1H - H-1, что упростило бы от наличия большого количества двойных скобок. По тексту экспериментальной части имеются досадные ошибки: при описании мультиплетов интервал идет

от меньшего к большему значению химсдвига, а не наоборот, для не определенного мультиплета константу не приводят, широкий синглет обычно пишут как уширенный (уш.с) и т.д. При описании спектра ПМР соедин-я 69L метиновый протон C(6)H, в отличии от других аналогичных производных карена, выходит за сигнал ТМС в отрицательное значение химсдвига (-0.045 м.д.). С чем связано такое сильное его экранирование?

7. В выводах диссертации ничего не сказано об О-алкилировании оксимной группы хлористым метиленом с образованием бис- α -аминооксимов?

8. Автор не объясняет, почему при проведении реакции Кабачника-Филдса с формальдегидом, ацетоном и фурфуролом (пробовали ли другие замещенные и легкодоступные бензальдегиды с донорными или акцепторными заместителями?) не было получено ожидаемых результатов. С чем это связано? Какие продукты выделяли? Возможно ли образование оснований Шиффа или в случае с формальдегидом - основания Манниха.

9. К сожалению, основным замечанием по проведенному соискателем исследованию является отсутствие конкретного практического применения (в виде приложения) результатов работы. Поскольку автор синтезировал множество хиральных производных природных терпеновых углеводов и аминокислот, необходимо было бы изыскать возможность и провести несколько биологических испытаний с целью выявления возможной биоактивности, либо привести результаты изучения комплексообразующей способности соединений, в том числе и по исследованию люминесцентных свойства комплексов, которые приведены в списке публикаций соискателя в работе (Ю.А. Брылева, К.С. Маренин. Синтез, строение и люминесцентные свойства комплексов цинка(II), меди(II), палладия(II) на основе хиральных терпенсодержащих α -аминокислот. // *Кластер конференций по органической химии "OrgХим-2016", XIX Молодёжная конференция-школа по органической химии. Тезисы докладов.* – 2016. – С. 64).

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации.

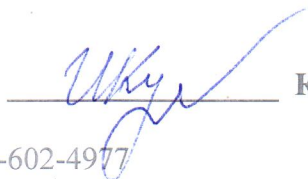
Содержание автореферата (за исключением данных, приведенных в замечании 2) в полной мере соответствует положениям диссертации. Основной материал диссертации нашел отражение в научных статьях, опубликованных в ведущих отечественных и международных химических журналах и представлен на конференциях. Однако, две статьи посвященные синтезу комплексов, материал по которым отсутствует в диссертации (кроме синтеза собственно указанных терпеновых лигандов), а одна статья в журнале «*Steroids*» находится в печати.

Несмотря на приведенные замечания по оформлению работы необходимо отметить, что диссертация написана вполне приемлемым научным стилем, ее положения изложены достаточно четко и ясно.

Диссертационная работа Маренина К.С. выполнена на современном научном и экспериментальном уровне, можно отнести к разряду научно-квалифицированной работы, в которой приводится решение одной из важных для органической, координационной и медицинской химии практической задачи по направленному поиску методов синтеза новых материалов, которые могут найти применение в качестве хиральных лигандов, комплексообразователей, биологически активных соединений, люминофоров, сенсоров и т.д., что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор – Маренин К.С. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия».

Отзыв заслушан и обсужден на заседании кафедры органической химии ОмГУ им.Ф.М.Достоевского от “ 09 ” января 2017 года, протокол № 6.

**Профессор кафедры органической химии
ФГБОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского»,
д.х.н. (02.00.03 – органическая химия),
доцент**



Кулаков Иван Вячеславович

Телефон: +7-3812-64-24-47, 8-913-602-4977
e-mail: kulakov@chemomsu.ru
644077 Россия, г. Омск, проспект Мира, 55а

Подпись профессора кафедры органической химии
Кулакова И.В. удостоверяю

**Проректор по НР «ОмГУ им.Ф.М. Достоевского»
д.ф.-м.н, профессор**



С.В. Белим

Дата: 09.01.2017г.