

ОТЗЫВ

Зубкова Фёдора Ивановича

кандидата химических наук, доцента кафедры органической химии Российского
университета дружбы народов

на автореферат диссертации Евгения Сергеевича Можайцева на тему: «Синтез новых соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты через ациклические линкеры», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - органическая химия.

Обсуждаемая диссертация посвящена синтезу амидов, эфиров, мочевины, уретанов и их тиааналогов, сочетающих в своей структуре одновременно адамантановый и терпеновый фрагменты и направлена на поиск производных, обладающих противовирусной активностью по отношению к различным вирусам оспы и ферменту репарации ДНК человека типа Tdp1. Известно, что вышеупомянутые скаффолды по отдельности демонстрируют высокие и различные виды активности, среди которых преобладают противовирусная и противотуберкулёзная. Очевидно, что синтез гибридов, включающих в свой состав оба фармакофорных фрагмента, и исследование их биологической активности актуально для медицинской химии.

На основе простейших, коммерчески доступных исходных (хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты, спиртов и аминов монотерпенового ряда) с помощью известных методик были получены обширные ряды бифункциональных производных с линкерами различной природы. Это явилось следствием постановки и решения основной задачи диссертации - выявления зависимости «структура-биологическая активность» (QSAR). Большое структурное разнообразие синтезированных производных адаманта позволило в процессе их биотестирования прийти к пониманию особенностей построения QSAR моделей и предсказания активности на основе пространственного строения биологически активных фрагментов и связывающих их цепочек. Были найдены соединения-лидеры с микромолярной активностью и высокой селективностью по отношению, например, к ортопоксвирусам и ферменту репарации ДНК человека Tdp1 (разделы 4 и 5 автореферата), превышающую таковую для некоторых препаратов сравнения.

Безусловно, скрупулёзная работа по подбору условий получения исходных аминотерпенов заслуживает отдельного упоминания.

После прочтения реферата возник ряд вопросов.

1. В разделе 2.1 (схема 2) для аминотриазолиза аддуктов Габриэля используется этилендиамин. На схеме 3 установлено, что классический гидразингидрат более эффективен. Почему последний не использовался во всех реакциях получения аминов 11?

2. К сожалению, в автореферате встречаются многочисленные логические и структурные недочёты. Лишь несколько приведены ниже.

а) В разделе 3.1 (схемы 13 и 14) приводятся выходы для 1- и 2-адамантилизоцианатов и 1- и 2-адамантилизотиоцианатов, при этом отсутствует их нумерация, что создаёт трудности при сопоставлении текста со схемами.

б) Выглядит неестественным то, что схема 7 приводится в параграфе 2.2, а ссылка на неё - в параграфе 2.3.

в) В реферате дважды встречается Раздел 5.1 (см. стр. 18).

и др.

3. Так как большая часть целевых продуктов была получена на базе индивидуальных энантиомеров терпеноидов (ряды ментола, борнеола, камфоры, миртенола и др.), для читателя представляет интерес, полностью ли переносится хиральность в продукты. Т.е. не наблюдается ли рацемизация в ходе химических трансформаций и можно ли считать энантиомерно чистыми продукты таких реакций? Если это так, то не предпринимались ли Автором попытки исследовать оптические антиподы исходных терпеноидов в тех же превращениях, и изучить биологическую активность продуктов на тех же мишенях. Определялся ли энантиомерный избыток в оптически активных продуктах? Если да, то каким образом, если нет – то почему.

В заключении отметим, что судя по автореферату, диссертационная работа Е. С. Можайцева представляет собой исследование, которое по актуальности поставленных задач, теоретической и практической значимости, объёму выполненных исследований, соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Евгений Сергеевич Можайцев – заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов, кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Зубков Фёдор Иванович

19 ноября 2021 года

Почтовый адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Телефон: +7 916 142 03 86

Адрес электронной почты: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

Наименование организации полное (сокращённое): Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУВО «РУДН»)

Подпись Зубкова Ф.И. заверяю,

Учёный секретарь Учёного совета

университета, профессор



Савчин В. М.