

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Иркутского
института химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

доктор химических наук А. В. Иванов



“10” ноября 2021 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
о диссертационной работе Можайцева Евгения Сергеевича
«Синтез новых соединений, сочетающих адамантановый и
монотерпеноидный фрагменты через ациклические линкеры»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки)**

Разработка методов получения и изучение химических свойств новых биологически активных веществ, перспективных в качестве лекарственных средств, является одной из глобальных задач современной химической науки.

В ряду биологически активных соединений огромное внимание уделяется производным адамантана, среди которых известен большой ряд представителей, нашедших применение в медицине: противовирусные, противомикробные, антидиабетические, противораковые средства, препараты, активные против болезни Паркинсона, а также спазмолитики. Высокая липофильность фрагмента адамантана обеспечивает лёгкое проникновение таких биологически активных соединений сквозь гематоэнцефалический барьер.

С другой стороны, важными для современной медицинской химии являются монотерпены и монотерпеноиды – биологически активные вещества растительного происхождения или производные, полученные на их основе, обладающие низкой токсичностью и целым спектром практически полезных лекарственных свойств.

Учитывая вышеизложенное, можно ожидать появление интересных ценных свойств для соединений, молекулы которых сочетают фрагменты адамантана и терпенов.

В связи с этим, **диссертационная работа Можайцева Е.С.**, выполненная в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, посвященная направленному синтезу новых соединений, сочетающих адамантановые и терпеновые или терпеноидные фрагменты, связанные ациклическим спейсером, и изучению их биологической активности, **является, без сомнения, актуальной.**

Об актуальности работы и высоком научном уровне полученных результатов свидетельствует поддержка исследований РНФ, а также полученная соискателем Стипендия Президента РФ.

Диссертационная работа (всего 145 стр.) включает введение, литературный обзор (с 10 по 54 стр.), обсуждение результатов собственных исследований (с 55 по 91 стр.), экспериментальную часть, выводы, список сокращений, а также список цитируемой литературы (193 наименования).

Литературный обзор обобщает данные по синтезу сложных эфиров, амидов, тиаамидов, мочеви́н, тиомочеви́н, уретанов, тиауретанов, монотерпеновых производных, содержащих в структуре фрагмент адамантана.

Из обзора следует, что химия замещенных производных адамантана представлена достаточно широко, среди них известно значительное количество биологически активных соединений, в том числе как принятых к использованию, так и перспективных лекарственных средств. Среди последних особое внимание уделяется производным, сочетающим в структуре фрагменты адамантана и монотерпенов или монотерпеноидов. В связи с этим, актуальной задачей является поиск оптимальных путей синтеза таких соединений, развитие их химии, изучение биологической активности.

Таким образом, литературный обзор вполне соответствует теме диссертационной работы, свидетельствует о профессиональной компетентности Можайцева Е.С. в данной области химии, дает наглядное представление о современном уровне рассматриваемых проблем. Очевидно, что обзор позволил автору определить наиболее актуальное направление развития собственных исследований, сформулировать цели и задачи работы, оценить полученные результаты на фоне общего состояния проблемы. Следует добавить, что приведенные в обзоре литературные данные рассмотрены критически, хорошо и подробно обсуждены.

Собственные исследования автора включают синтетическую часть – разработку методов получения и синтез производных, сочетающих фрагменты адамантана и монотерпенов или монотерпеноидов, а также обсуждение результатов исследования биологической активности синтезированных соединений.

При проведении собственных исследований по теме диссертации автору удалось подобрать и оптимизировать методы синтеза ряда предшественников новых адамантилсодержащих амидов, тиаамидов, сульфонамидов – базовых производных адамантана, и производных монотерпеноидов, которые были использованы в работе при получении целевых биологически активных веществ.

Разработанные методы и подходы позволили решить проблему доступности массива новых биологически активных соединений, для которых получен большой набор данных по биологической активности, экспериментально выявлен ряд закономерностей «структура-биологическая активность», позволяющих прогнозировать активность для структурно

аналогичных соединений в отношении использовавшихся в работе биологических мишеней. В ходе работы для некоторых полученных соединений показано наличие активности по отношению к вирусам оспы. Большинство из исследованных производных проявили ингибирующую активность по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1.

Результаты, полученные диссертантом и представленные во второй главе диссертации, имеют существенное значение для синтетической химии терпеноидов, химии адамантана, демонстрируют несомненную **научную новизну и оригинальность**. Разработанные автором синтетические методики по получению биологически активных соединений, сочетающих фрагменты адамантана и монотерпенов или монотерпеноидов носят общий характер, будут полезными для следующего поколения исследователей в области фармацевтической химии и представляют **несомненную практическую значимость**.

Самостоятельную ценность и практическую значимость представляют также сведения по биологической активности новых соединений, которые уже сегодня могут использоваться другими исследователями для разработки перспективных лекарственных средств.

Обоснованность, достоверность и новизна полученных в работе результатов и сделанных выводов базируется на детальных экспериментальных наблюдениях, а поэтому не вызывают сомнений. Для подтверждения своих заключений Можайцев Е.С. использовал широкий круг современных физико-химических методов. Выделение и очистка соединений осуществлены методами экстракции, хроматографии, осаждения и кристаллизации.

Очевидно, что автором проделана сложная синтетическая и теоретическая работа, **потребовавшая высокой квалификации**, глубокой предварительной теоретической проработки, знаний современной методологии органического синтеза, современных физико-химических методов установления структуры.

Рецензируемая работа не имеет существенных недостатков, которые могли бы препятствовать ее успешной защите, однако в присланном экземпляре диссертационной работы обнаружены недостатки, связанные с оформлением.

1. В названии работы использован термин «монотерпеноидный». Терпеноиды – это кислородсодержащие производные терпенов. Однако во многих случаях, представленных в работе, автор синтезировал соединения, которые сочетают фрагменты адамантана, связанные спейсером не только с монотерпеноидным фрагментом, но и с фрагментом монотерпена. Таким образом, автор мог бы усилить название работы, например, следующим образом «...сочетающих адамантановый и монотерпеноидный или монотерпеновый фрагменты...».

2. Литературный обзор выдержан в хорошем стиле и легко читается. Цель обзора – понять современное состояние проблемы и в значительной

степени обосновать выбранную тему исследований, автором достигнута. Однако обзор следовало «подытожить», сделав к нему обобщение или заключение, в котором было бы акцентировано внимание на том, что сделано, а также на том, что целесообразно сделать в дальнейшем. В представленном варианте обзора такое обобщение отсутствует.

3. В разделе 2.1 (стр. 55) обсуждаются результаты получения сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты из соответствующего хлорангидрида. При этом не совсем ясна «химическая логика» применения карбоната калия в качестве основания при получении эфиров **187a-n**, поскольку он при реакции с выделяющимся HCl может образовывать воду, которая, в свою очередь, будет переводить исходный хлорангидрид в кислоту и далее в ангидрид, выводя тем самым два эквивалента исходного хлорангидрида из сферы реакции и, соответственно, снижая выход, что и подтвердилось экспериментально (в ряде случаев выходы оказались низкие, а ангидрид является основной примесью, как указал автор). Более логично было бы использовать другие основания, например, пиридин, как это сделано при получении эфиров **187h,m**.

4. На стр. 65 замена оксалилхлорида тионилхлоридом мотивируется тем, что в оксалилхлориде протекает побочное гидрохлорирование. Не ясно, почему такие процессы не протекают в тионилхлориде, который не менее интенсивно способен выделять хлористый водород.

5. Имеется ряд замечаний-вопросов по описанию синтеза соединений **219** (стр. 72-73). Фраза на стр. 72 о «заторможенном равновесии *E*- и *Z*-изомерами относительно $-N-C(S)-$ связи» составлена стилистически и химически неудачно. Во-первых, судя по всему, пропущено слово. Во-вторых, « $-N-C(S)-$ » это не связь, а фрагмент молекулы, который содержит целых 5 связей. Предположение автора о том, что два набора сигналов в спектрах ЯМР соединений **219** обусловлено заторможенным вращением с участием тиаамидной группы является логичным, но вызывает несколько вопросов:

- почему в рецензируемой работе такого не наблюдается для других родственных по структуре соединений, в которых присутствуют амидные и тиаамидные фрагменты?

- известно ли что-то из литературных данных об аналогичном заторможенном вращении именно для *N*-адамантилзамещенных амидов или тиаамидов?

- снимали ли спектры ЯМР соединений **219** в других растворителях, в которых можно увеличить температуру выше 70°C?

Кроме того, на следующей странице (стр. 73) указано, что не наблюдается уширения сигналов, соответствующих протонам NH групп соединений **219**. Однако в экспериментальной части при описании спектральных данных (стр. 122-124) эти сигналы отмечены как «широкие дублеты».

6. Текст диссертации достаточно хорошо выверен, и общее количество опечаток, орфографических и стилистических недостатков однозначно ниже «предельно допустимой концентрации». Однако некоторое количество таких недостатков, в том числе связанных с написанием химических терминов, все-таки найдено:

- во введении на стр. 4-6 не следовало ставить точки в заголовках;
- в конце заголовка Главы 2 (стр. 55) следовало написать «ритуальную» фразу «обсуждение результатов»;
- имеются лишние, либо пропущенные знаки препинания (стр. 8, 56, 64, 66, 67, 69); опечатки, в том числе «химические» (стр. 9, 57, 72, 121); термины, соответствующие иодпроизводным, следует писать с буквой «и», тогда как у автора использовано «бытовое» написание с буквой «й» (стр. 27-28); имеются несогласованные и стилистически неудачные фразы (стр. 56, 58, 72, 73); в схемах 106, 110 расшифровка заместителя R приведена некорректно (то он связан двойной связью, то одинарной).

Сделанные замечания не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают общего благоприятного впечатления от работы. Многие замечания являются предметом дискуссии или являются в большей степени вопросами, чем замечаниями.

В целом диссертационная работа Можайцева Е.С. является логически завершенной научно-квалификационной работой, в которой успешно решены поставленные перед соискателем задачи по разработке методов синтеза и изучению биологической активности новых соединений, сочетающих фармакофорные фрагменты адамантана, монотерпенов или монотерпеноидов.

Основные результаты работы в достаточной степени отражены в научной печати. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК и имеющих высокий международный научный рейтинг. Результаты работы были широко представлены на всероссийских и международных конференциях (тезисы 10-ти докладов). О несомненной практической значимости работы свидетельствует полученный в соавторстве с соискателем патент РФ.

Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации, ее содержанию, выдержан по форме и объему.

Диссертационная работа Можайцева Е.С. представляет интерес для широкого круга специалистов, занимающихся фундаментальными вопросами и технологией в области фармацевтической химии, химии природных соединений, а также в области структурных исследований и исследований биологической активности.

Результаты работы могут быть использованы в организациях, работающих в области органического синтеза биологически активных веществ, в частности, в практике лабораторий Московского

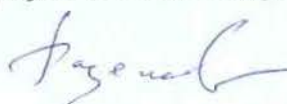
государственного университета им. М.В. Ломоносова, Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Института элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова, Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН и др.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа «Синтез новых соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты через ациклические линкеры» по актуальности темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения является логически законченным исследованием, **соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям**, в том числе пп. 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748) и другим требованиям ВАК. Диссертация полностью соответствует специальности 1.4.3. - Органическая химия (химические науки), а именно: п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 7 «Выявление закономерностей структура-свойство».

При этом, **автор работы, Можайцев Евгений Сергеевич, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.**

Отзыв о диссертационной работе Можайцева Е.С. обсужден и утвержден на научном семинаре сотрудников лаборатории галогенорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (протокол № 41 от 9 ноября 2021 г).

Доктор химических наук (органическая химия), доцент,
заведующий лабораторией галогенорганических соединений,
заместитель директора ФГБУН Иркутского института химии
им А.Е. Фаворского СО РАН

 И.Б. Розенцвейг

Почтовый адрес:
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.
ФГБУН ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН
Рабочий телефон: +7 (3952) 511434
Сотовый телефон 89500839870
e-mail: i_roz@irioch.irk.ru

