

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Можайцева Евгения Сергеевича «Синтез новых соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты через ациклические линкеры», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Вещества, содержащие в структуре терпеноидные или адамантановый фрагменты известны своей биологической активностью и при этом низкой цитотоксичностью. Вместе с тем, открытыми остаются вопросы поиска подходов к синтезу соединений, содержащих оба таких фрагмента в составе одной молекулы, а также взаимного влияния данных структурных фрагментов на свойства этих веществ. В этой связи, направление диссертационной работы Можайцева Е. С., разработка методов синтеза новых органических соединений, содержащих в структуре терпеноидный и адамантановый фрагменты, безусловно, является актуальной задачей.

Целью диссертационной работы Можайцева Е. С. является направленный синтез новых соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, соединенных через различные ациклические линкеры, для дальнейшего изучения их биологической активности.

Текст диссертации изложен на 145 страницах машинописного текста и содержит 10 таблиц, 126 схем и 7 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы, включающего 193 наименования. Материалы диссертации изложены в виде 4 статей (все публикации в журналах из списка ВАК) и тезисов 10 докладов, сделанных на конференциях различного уровня.

В рамках литературного обзора диссертации автором проанализированы и систематизированы имеющиеся данные о подходах к получению амидов и тиоамидов адамантанкарбоновых кислот, мочевины, уретанов и их серосодержащих аналогов, содержащих адамантановые фрагменты, а также данные о синтезе соединений, содержащих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты. Кроме того, проанализирована информация о биологической активности данных соединений. На основе имеющейся информации автором была выбрана стратегия диссертационного исследования и основные направления работы.

Общая часть работы представлена в главе 2 диссертации, состоящей из пяти разделов.

Первый раздел посвящен исследованию методов синтеза сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты с монотерпеноидными спиртами. Путем взаимодействия вышеуказанных спиртов и коммерчески доступного хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты был получен ряд органических соединений, в том числе и не описанных ранее, биологическая активность которых не была изучена.

Второй раздел описывает способы получения амидов, тиамидов и сульфамидов, содержащих адамантановый и монотерпиноидный фрагменты. С этой целью была получена серия монотерпеноидных аминов. Использование широкого круга синтетических подходов позволило успешно получить и выделить некоторые амины в виде отдельных стереоизомеров. Кроме того, был синтезирован хлорангидрид 2-адамантанкарбоновой кислоты. С использованием известных в литературе методик были получены серии амидов адамантанкарбоновых кислот, содержащих монотерпеноидные фрагменты. Также с целью сравнения биологической активности были синтезированы соединения, отличающиеся «расположением» фрагментов – амиды монотерпиноидных кислот и сульфокислот с адамантиламинами. Для более полного анализа зависимости «структура-биологическая активность» путем замещения атома кислорода в амидной группе на серу было синтезировано также несколько аналогичных тиамидов.

Третий раздел посвящен исследованию методов синтеза соединений, где адамантановый и терпеноидный фрагменты соединены через мочевиный, тиомочевиный, уретановый или тиюретановый линкеры. Для их получения были выбраны терпеновые фрагменты, для которых в составе ранее полученных соединений была обнаружена высокая активность по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1, являющегося перспективной мишенью для повышения эффективности противораковой терапии. Замещенные мочевины и тиомочевины были получены взаимодействием соответственно адамантилизоцианатов или –тиоизоцианатов с аминами, содержащими терпеноидный фрагмент. Взаимодействием адамантилизоцианатов со спиртами или –тиоизоцианатов с алкоголями щелочных металлов были получены соответствующие уретаны и тиюретаны. Уретаны и тиюретаны, отличающиеся «расположением» фрагментов были получены взаимодействием терпеновых спиртов с карбонилдиимидазолом или тиокарбонилдиимидазолом и последующей

реакцией с адамантиламинами. Таким образом, в ходе работы было получено, выделено в чистом виде и охарактеризовано более 70 органических соединений, содержащих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидный фрагмент. Часть из этих соединений была получена впервые.

Четвертый и пятый разделы главы 2 диссертации посвящены исследованию биологической активности полученных соединений. Четвертый раздел описывает исследование полученных амидов, и сульфамидов на предмет активности к ортопоксвирусам на примере вируса осповакцины, а также наиболее активные соединения были изучены на предмет активности к вирусу оспы коров и оспы мышей. В результате было установлено, что цитотоксичность большинства исследованных соединений в несколько раз ниже по сравнению с таковой для препаратов сравнения. При этом соединения, содержащие бициклические терпеновые заместители показали высокую противовирусную активность, причем производные 1-адамантанкарбоновой кислоты проявили более высокую активность по сравнению с 2-адамантилсодержащими изомерами. При этом для сульфамидов наблюдается обратная картина.

Пятый раздел посвящен исследованию активности полученных соединений по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1. Было установлено, что эфиры 1-адамантанкарбоновой кислоты с терпеноидными фрагментами проявляют ингибирующую активность, при этом сама кислота или ее метиловый эфир не обладают такими свойствами. Наиболее активными оказались эфиры, содержащие в своем составе липофильные ациклические фрагменты – остатки цитронеллола, нерола и др. Аналогичные закономерности наблюдались и для амидов 1-адамантанкарбоновой и 2-адамантанкарбоновой кислот, в то время как амиды терпеноидных кислот, содержащие адамантановый фрагмент, соединенный с атомом азота, оказались практически неактивными. В отличие от них, тиюамиды на основе ациклических терпеноидов показали хорошие ингибирующие свойства независимо от расположения и изомерного строения адамантанового фрагмента, хотя и в этом случае наиболее активным оказался тиюамид 2-адамантанкарбоновой кислоты с ациклическим терпеноидным фрагментом. Мочевины, уретаны, и их серосодержащие аналоги продемонстрировали в основном умеренную ингибирующую активность, при этом за редкими исключениями, наблюдалось сохранение тенденций, наблюдавшихся ранее – более активными являются производные адамантана, замещенные по положению 2, по сравнению с 1-адамантилпроизводными; замена атома кислорода на серу приводит к увеличению

ингибирующей активности; соединения, содержащие ациклический монотерпеноидный фрагмент, активнее таковых с циклическими терпеновыми остатками.

В экспериментальной части (глава 3) автором подробно описаны экспериментальные процедуры, подтверждающие данные, описанные в общей части диссертации, а также приведены спектральные характеристики, подтверждающие строение и чистоту полученных соединений.

Завершают диссертационную работу выводы и список цитированной литературы. Выводы полностью отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения.

Практическая ценность диссертационной работы Е. С. Можайцева заключается в осуществлении систематического подбора и оптимизации методик стереоселективного получения экзо-борниламина и эндо-фенхиламина, в подборе и оптимизации методик получения адамантансодержащих уретанов и тиоуретанов с учетом влияния положения замещения адамантанового фрагмента на протекание процессов.

Принципиальных замечаний при прочтении диссертации не возникло. Работа выполнена на высоком научном уровне, экспериментальные результаты достоверны и подтверждены результатами физико-химических исследований. По содержанию работы есть следующий вопрос:

Препаративные выходы полученных соединений существенно отличаются в зависимости от строения терпеноидного фрагмента. Связано ли это с различной реакционной способностью предшественников, содержащих терпеновый фрагмент, в целевом процессе, или это результат протекания побочных реакций и потерь, возникающих при выделении целевых продуктов? Можно ли выявить какие-либо закономерности влияния структуры терпеноидного фрагмента на выход конечного продукта?

Кроме того, в тексте встречается некоторое количество неточностей и опечаток. Так, например, в заголовке таблицы 1 упоминается имин **316b**, хотя, очевидно, речь идет об исследовании реакционной способности имина **197b**. Опечатки встречаются даже в заголовках разделов, например раздела 2.1.

Вопросы и замечания по работе носят частный характер и не снижают ее научной ценности.

Автореферат и опубликованные работы исчерпывающе отражают содержание диссертации.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 и является научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи разработки и оптимизации способов получения органических соединений различного строения, содержащих в своей структуре монотерпеноидный и адамантановый фрагменты.

На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации Можайцев Евгений Сергеевич достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Приходько Сергей Александрович, кандидат химических наук (специальность 02.00.15 - Кинетика и катализ), старший научный сотрудник Отдела тонкого органического синтеза Института катализа СО РАН, e-mail: spri@catalysis.ru, тел. +79030492081

«16» ноября 2021 г.

Подпись Приходько С.А. удостоверяю:

Ученый секретарь ИК СО РАН, к.х.н.



Казakov М.О.

ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ИК СО РАН), пр. академика Лаврентьева 5, Новосибирск, Россия, 630090, тел.: +7(383)330-82-69, факс: +7(383)330-80-56, эл. почта: bic@catalysis.ru