

О Т З Ы В

официального оппонента Вацадзе Сергея Зурабовича
на диссертационную работу Пономарева Константина Юрьевича
«Синтез ди- и триазаадамантанов, содержащих монотерпеновые фрагменты»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия

Одним из перспективных направлений поиска органических соединений с направленным биологическим действием может быть объединение (конъюгация) в одной молекуле двух фрагментов с надежно доказанной активностью. Такая стратегия может привести к получению совершенно новых знаний о механизмах действия органических соединений и установлению новых закономерностей типа «структура-свойство».

Производные адамантана обладают известной нейротропной, психотропной, антикаталептической, антипаркинсонической, антибактериальной активностью. С другой стороны, многие соединения, содержащие в своей структуре монотерпеноидный остаток, проявляют противовирусную, анальгетическую, противовоспалительную, антибактериальную и ряд других видов активности. Представляется заманчивым объединить в одной молекуле два таких совершенно разных по биологическим свойствам фрагмента. Действительно, это может привести к повышению метаболической устойчивости терпенового фрагмента и к понижению токсичности адамантанового; при этом целевые соединения не обладают высокой молекулярной массой.

Удивительно, но до начала работ диссертанта в литературе отсутствовали какие-либо сведения касательно синтеза и, самое главное, исследования биологической активности гетероадамантанов, содержащих монотерпеноидные заместители. В связи с этим, синтез новых биологически активных соединений, объединяющих фрагменты монотерпенов и азаадамантанов, является важной и **актуальной** задачей органического синтеза в приложении к медицинской химии.

Рецензируемая диссертация построена традиционным способом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и библиографии. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 13 рисунков, 76 схем и 8 таблиц; список литературы насчитывает 109 наименований.

В **обзоре литературы** (37 стр.) представлены сведения по известным на момент написания диссертации (начиная с 1970 года) методам синтеза ди- и триазаадамантанов, способам их химической модификации и биологической

активности. Автор рассмотрел все известные методы синтеза полиазаадамантанов: из уротропинов, биспидинов, пиперидинов. Отдельно приведены сведения по возможностям пост-синтетической модификации уже готового каркаса.

На основании проведенного автором анализа имеющейся литературы сформулирована следующая **цель работы**: синтез соединений, сочетающих в одной молекуле азаадамантановый и монотерпеноидный фрагменты, и изучение их биологической активности. Для достижения поставленной цели автор решал следующие **задачи**:

- разработка методик и синтез библиотек производных 1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент, для дальнейшего изучения их биологической активности и выявления зависимости «структура-активность»;
- разработка методик и синтез библиотек производных 1,3,5-триазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент, для дальнейшего изучения их биологической активности и выявления зависимости «структура-активность»;
- синтез структурных аналогов и стереоизомеров соединений, проявивших существенную биологическую активность.

В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Пономарева К.Ю. можно однозначно заявить, что поставленные задачи полностью выполнены. Действительно, автору удалось разработать методы синтеза большого числа каркасных азотсодержащих соединений адамантанового ряда на основе монотерпеноидов. В результате получен широкий ряд 1,3- диазаадамантанов и нескольких 1,3,5-триазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент; проведено изучение их биологической активности на базе двух распространенных *in vivo* тестов – “уксусные корчи” и “горячая пластина”. Выявленные зависимости “структура-активность” представляют значительный интерес для дизайна соединений с направленной биологической активностью.

Основные **научно-практические достижения** представленной работы могут вкратце быть выражены следующим образом:

- крайне полезным для читателя является заключение по обзору литературы;
- исследование построено методически правильно – сначала получается ряд соединений по сходной методике, затем они изучаются на предмет одинаковой биологической активности, что позволяет автору делать

выводы по зависимостям типа “структура-активность”;

- показана возможность синтеза 5,7-дизамещенных-1,3-диазаадамантанов с применением 1,5-дизамещенных-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов в виде солянокислых солей в присутствии триэтиламина; при этом было обнаружено, что реакции протекают при комнатной температуре;
- важным синтетическим обобщением следует признать успешные результаты по окислению монотерпеноидных спиртов иодоксибензойной кислотой;
- весьма интересны и перспективны данные, полученные при изучении влияния стереоизомерного состава на биологическое действие, например, на стр. 61;
- полученные результаты докинга (см., например, рис. 1 автореферата) дают богатую пищу для размышлений о механизмах противовирусного действия полученных автором соединений;
- проведенный анализ зависимости «структура – биологические свойства» позволил выявить фрагменты молекул, имеющие важное значение для проявления биологической активности;
- очень важен результат получения данных по активности соединения **113j** как весьма перспективного для дальнейших исследований.

В экспериментальной части (23 стр.) приведены данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована адекватным применением комплекса современных научных аналитических подходов, в первую очередь, спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, поляриметрии.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 8 работах, в том числе в 3 статьях, опубликованных в журналах из перечня научных изданий ВАК РФ, 1 патенте РФ и в 4 тезисах докладов на конференциях высокого уровня. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**. Представленные в работе **научные положения**,

выводы и рекомендации являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа лишена методических и стилистических недостатков, её приятно читать. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые замечания и заданы вопросы, которые могут стать основой для полезной дискуссии:

- *вводная часть и обзор литературы:* оппоненту представляется, что приведенный на схеме 30 продукт вряд ли может быть назван “конъюгатом” терпена и азаадамантана;
- *обзор литературы:* стоило уделить больше внимания работам Палюлина-Зефирова;
- *обсуждение результатов:* на рис. 12 приведено соединение **139**, однако, в тексте оно не обсуждается;
- *обсуждение результатов:* интересен вопрос о возможности проведения двойной реакции восстановительного аминирования обоих атомов азота биспирина двумя эквивалентами карбонилсодержащего терпена;
- *обсуждение результатов:* резкое снижение активности соединений **130** и **131** в сравнении с **113** можно было бы объяснить увеличением липофильности молекул;
- *экспериментальная часть:* ссылка 82 на стр. 85 должна быть номером 81;
- *редакторские и стилистические:* стр. 30 – “предложено несколько хемотипов, ранее не сообщавшихся как антипротозойные агенты”; стр. 41 – должно быть “3,7-диаза...”, а не “1,5-диаза...”; стр. 67 “серный эфир”; ссылки 1 и 68 совпадают; ссылку 20 можно было привести на языке оригинала (ХГС);
- *рекомендации:* оппоненту представляется весьма перспективным направлением модификация 6-го положения диазаадамантанового скелета путем известных реакций гидроксильных и аминогрупп; также стоит подумать о получении четвертичных аммониевых оснований диазаадамантанов и их синтетических модификаций.

В целом, несмотря на приведенные замечания и вопросы, диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему в области органического синтеза и биологической активности конъюгатов монотерпенов с азаадамантами. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – органическая химия в области исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 7.

Выявление закономерностей типа "структура - свойство"; 8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

На основании проведенного анализа можно заявить, что представленная работа «Синтез ди- и триазаадамантанов, содержащих монотерпеновые фрагменты» удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842, а её автор, Пономарев Константин Юрьевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ, профессор РАН
Вацадзе Сергей Зурабович

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
академик РАН, профессор
Лунин Валерий Васильевич



Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: szv@org.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет

«06» декабря 2017 г.