

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио директора Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
нефтехимии и катализа Российской
академии наук,

д.х.н., профессор РАН



/В.А. Дьяконов/

2017 г.

Отзыв

ведущей организации Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института нефтехимии и катализа Российской академии
наук 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»**

Актуальность темы и цель диссертационной работы.

Монотерпены – природные углеводороды, образованные сочетанием двух изопреновых фрагментов, – являются вторичными метаболитами растений. Им присуща разнообразная нативная биологическая активность, что обуславливает их широкое применение, в том числе и в медицинской химии. Однако высокая скорость метаболизма и неселективное действие на организм сужают возможность использования монотерпенов в качестве лекарственных средств, что обуславливает необходимость их химической трансформации.

В тоже время, для азаадамантанов – структурных аналогов адамантана, содержащих атомы азота в узловых положениях молекулы – известно, что соединения подобного типа способны проявлять различные виды биологической активности и, кроме того, некоторые их производные так же были обнаружены в природе.

Объектом исследования диссертационной работы Пономарева К.Ю. являются молекулы, сочетающие в себе фрагменты монотерпенов и азаадамантанов.

Химическая модификация природных соединений – современный подход к улучшению их биодоступности и фармакологической активности и перспективный инструмент для получения новых биологически активных веществ с возможностью медицинского использования. В связи с этим, разработка методов синтеза соединений, объединяющих в себе монотерпеновые и азаадамантановые структурные элементы, является важной задачей современного органического синтеза, что делает диссертационную работу Пономарева К.Ю. актуальной и востребованной.

Оценка содержания диссертации.

Рецензируемая работа состоит из перечня использованных сокращений, введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения полученных результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов, списка литературы. Диссертация изложена на 116 страницах, содержит 76 схем, 13 рисунков и 8 таблиц. Список библиографических источников включает в себя 109 ссылок (четыре из них – работы соискателя по теме диссертации).

Во введении автор описывает современное состояние проблемы, формулирует цель и ставит задачи диссертационной работы.

Глава 1 – литературный обзор, состоит из двух основных частей. В разделах 1.1-1.5 рассмотрены пути синтеза 1,3-диазаадамантанов, в разделах 1.6-1.7 – 1,3,5-триазаадамантанов. Во всех разделах, помимо описания способов получения ди- и триазаадамантанов, рассматривается и биологическая активность полученных соединений. В заключение главы, основываясь на данных из приведенных источников, сделаны выводы о целесообразности дальнейшей работы по химической модификации гетероадамантанов для получения потенциальных биологически активных веществ. Представленный обзор включает в себя данные из 65 источников, датированных 1958-2016 годами. Литературный обзор позволяет сделать вывод, что биологическая активность ди- и триазаадамантанов изучалась, в основном, в отношении антибактериальной и противораковой активностей. Данные по синтезу и изучению биологической активности производных азаадамантанов, содержащих фрагменты монотерпенов, в литературе отсутствуют.

В главе 2 (обсуждение результатов) приведены результаты собственных исследований диссертанта: сведения о разработке новых методов синтеза 2-замещенных 5,7-диметил-, 5,7-дипропил-, 5,7-диэтил-1,3-диазаадамантанов, *N*-замещенных 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантанов, *N*-замещенных 7-

амино-1,3,5-триазаадамантанов. В этой же главе приводятся результаты исследования биологической активности (анальгетическая, противовирусная, ингибирующая в отношении фермента Tdpr1) всех групп синтезированных производных гетероадамантанов с анализом зависимостей «структура-активность».

В главе 3 (экспериментальная часть) описаны общие методики синтеза и выделения целевых продуктов, спектральные данные полученных соединений. Структуры и состав изученных в работе продуктов установлены с использованием данных ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , масс-спектропии высокого разрешения, элементного анализа.

Выводы о проделанной работе соответствуют излагаемому материалу и свидетельствуют о решении задач и достижении цели диссертационного исследования. В целом, достоверность основных результатов, полученных в ходе выполнения исследования, и сделанных на их основе выводов, сомнений не вызывают. Экспериментальные результаты получены с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа.

Научная новизна представленной работы заключается в том, что автором разработаны способы получения новых, ранее не описанных производных ди- и триазаадамантанов, содержащих монотерпеновые фрагменты, для которых было найдено, что данные соединения проявляют анальгетическую, противовирусную и ингибирующую в отношении фермента Tdpr1 активность.

Впервые изучено взаимодействие монотерпеноидных альдегидов с 1,5-дизамещенными биспидинонами, 6-амино-5,7-диметил-1,3-диаза- и 7-амино-1,3,5-триазаадамантами. Найдены условия, позволяющие получить продукты взаимодействия монотерпеновых кетонов с 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном. Показано, что в случае взаимодействия 1,5-диметил-биспидинона с дигидрокарвоном реакция протекает при комнатной температуре. В случае же использования монотерпеновых кетонов ψ -ионона и ментона показано, что при комнатной температуре целевые соединения не образуются. Диссертантом найдены условия, приводящие к образованию целевых продуктов.

Для диазаадамантанов, полученных взаимодействием 1,5-диметилбиспидинона с (–)-миртеналем и цитралем, и проявивших высокую анальгетическую активность, синтезирован ряд структурных аналогов. С использованием приёмов направленного синтеза получены соединения, являющиеся структурными аналогами наиболее физиологически активных соединений. Проведенный анализ зависимости «структура – биологические

свойства» позволил выявить фрагменты молекул, имеющие решающее значение для проявления биологической активности.

Перечисленные результаты составляют и **практическую значимость** работы, т.к. разработаны подходы к синтезу новых соединений – перспективных фармакологических агентов. Кроме того, практическая значимость работы подтверждена патентом РФ, посвященным обнаружению у синтезированных в работе соединений высокой анальгетической активности в сочетании с низкой токсичностью.

Применение полученных результатов.

Полученные в работе Пономарева К.Ю. результаты могут найти применение в лабораториях научных, научно-исследовательских учреждений и вузов, занимающихся химией как природных, так и гетероциклических соединений, таких как Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт физиологически активных соединений РАН (г. Черноголовка), Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург), Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), Уфимский институт химии УНЦ РАН (г. Уфа), Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (г. Москва), Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург) и др.

Публикация результатов работы. Основные результаты диссертации изложены в четырех статьях в рецензируемых и рекомендованных ВАК РФ научных журналах – Биоорганическая химия, Medicinal Chemistry Research, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, и должны на 4 всероссийских и международных научных конференциях.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и в полной мере отражает её содержание.

Замечания. Как и любая большая работа, диссертация Пономарева К.Ю. содержит ряд незначительных опечаток и описок. В списке литературы имеются повторы (1-68, 14-80). По существу работы можно сделать следующее замечание:

1. Наблюдалось ли образование продуктов, содержащих два диазаадамантановых фрагмента, при взаимодействии биспидинов с кетоальдегидами, полученными озонлизом пиненов?

Замечания носят рекомендательный характер и не снижают ценности работы. Указанные недостатки не затрагивают основных результатов выполненного исследования и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение.

Диссертационная работа представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на актуальную тему. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития соответствующей отрасли науки. Выводы, приведенные в диссертации, в достаточной степени обоснованы.

Рассматриваемая диссертационная работа по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор, Пономарев Константин Юрьевич, заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв обсуждён и утверждён на заседании Общеинститутского семинара Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института нефтехимии и катализа РАН (протокол № 9 от 16.11.2017).

Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии углеводов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института нефтехимии и катализа Российской академии наук Хуснутдинов Равил Исмагилович.

Хуснутдинов

16.11.2017

Адрес: 450075, г. Уфа, проспект Октября, 141.

Email: inkran@anrb.ru, тел. +7 (347) 284-27-50

Подпись Хуснутдинова Равила Исмагиловича удостоверяю:
Ученый секретарь ИНК РАН, к.х.н., с.н.с. Спивак Анна Юльевна

