

Отзыв официального оппонента
о диссертации Соколовой Анастасии Сергеевны
«Синтез новых биологически активных
азотсодержащих производных камфоры и борнеола»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 –Органическая химия

Диссертационное исследование А.С. Соколовой связано с разработкой методов модификации структуры таких известных природных соединений как (+)-камфоры и (-)-борнеол. Доступность и широкий спектр биологической активности с давних пор сделали их привлекательными объектами синтетических исследований. Более того, возможность легкого получения этих соединений в виде обоих (+)- и (-)-энантиомеров обусловили широкое использование камфоры и борнеола в последние 40 лет как источников хиральности в асимметрическом синтезе. Камфора и борнеол обладают значительным синтетическим потенциалом: они могут быть модифицированы по положениям 2, 3, 5, 8, 9 и 10 борнанового скелета молекул. Так что выбор этих объектов А.С. Соколовой для синтетических исследований был далеко не случаен.

Соответствует ли данная работа критериям, используемым при оценке подобного рода работ? - Вопрос требует обстоятельного рассмотрения всех критериев.

Первый критерий – актуальность выбранной темы исследования. Необходимо ли в настоящее время проведение подобного рода исследований? - Несомненно. Такие работы обеспечивают развитие отечественных наук – фармакологии и медицинской химии и помогают в перспективе заместить многие импортные лекарственные средства эффективными отечественными лекарственными препаратами нового поколения.

Второй критерий – значимость выполненной работы для соответствующей отрасли науки или, как это чаще называют, научная новизна работы. Усовершенствование известных и разработка новых способов синтеза широких рядов производных камфоры, борнеола и борниламина позволили в большинстве случаев создать библиотеки соединений и приступить к решению одной из фундаментальных задач биоорганической и медицинской химии – установлению взаимосвязи между структурами синтезированных соединений и их видами биологического действия. Этим, по моему мнению, определяется основная значимость выполненного исследования для органической, биоорганической и медицинской химии.

Третий критерий – практическая значимость выполненной работы. Несомненно, что усовершенствование известных и разработка новых способов синтеза различных производных камфоры, борнеола и борниламина являются полезным вкладом в развитие экспериментальных методов органической химии и представляют интерес для практики

широкого круга химиков-синтетиков. Получено большое число производных камфоры, борнеола и борниламина, проявивших высокую противовирусную, миорелаксантную и анальгетическую активность и перспективных для создания на их основе новых эффективных лекарственных средств. Обнаружено, что одно из иминопроводных камфоры, а именно 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)аминоэтанол, обладает очень высокой ингибирующей активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1) в совокупности с рядом других хороших медико-биологических свойств, что позволило приступить к доклиническим испытаниям этого соединения. Практическая значимость работы подтверждена также тремя патентами Российской Федерации.

Четвертый критерий – степень завершенности работа в целом. К моменту представления данной диссертации в Диссертационный совет все пять основных задач обсуждаемой работы были решены.

Пятый критерий – степень достоверности полученных результатов. Достоверность полученных результатов в целом не вызывает сомнений. Чистота полученных соединений подтверждалась методами ТСХ на SiO_2 и ГХ-МС (газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием). Автором синтезировано 111 соединений, из которых 80 являются ранее не известными веществами. Строение всех новых и большей части известных соединений подтверждено данными различных методов одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР¹H и ¹³C, включая гетероядерную ¹H-¹³C спектроскопию, и масс-спектрометрии высокого разрешения. Пространственное строение 3-х соединений подтверждено также методом рентгеноструктурного анализа.

Шестой критерий – степень обоснованности научных выводов диссертационного исследования. Все пять выводов диссертационной работы в достаточной мере обоснованы и адекватно отражают основные результаты выполненного исследования.

Седьмой критерий – в какой степени публикации результатов диссертационной работы в научных изданиях отражают суть проведенного исследования. Все основные результаты выполненной работы отражены в 3-х статьях в ведущих зарубежных журналах по медицинской химии, одной статье в отечественном журнале «Биоорганическая химия», 3-х патентах РФ и 10-ти тезисах докладов на Всероссийских и Международных конференциях.

Восьмой критерий – соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации. Автореферат достаточно полно отражает основные направления синтетических, биологических и аналитических исследований, проведенных соискателем, и его содержание соответствует выводам диссертационной работы.

Таким образом, диссертационная работа А.С. Соколовой может быть оценена положительно по всем вышеприведенным критериям.

Анализ фактического материала диссертации показывает, что он представлен в классическом стиле и состоит из Введения, Литературного обзора, Обсуждения полученных результатов, включающего главу о фармакологических исследованиях, Экспериментальной части, Выводов, Перечня используемых сокращений и Списка использованной литературы, включающего 134 наименования. Работа изложена на 146 страницах и включает в себя 8 таблиц, 23 рисунка и 69 схем.

Введение. Оно достаточно полно и аргументировано отражает актуальность темы исследования, основные цели и задачи работы, научную новизну и практическую значимость, степень достоверности полученных результатов, структуру и объем диссертации и апробацию результатов работы.

Литературный обзор. Он представляет собой анализ сведений о синтезах производных камфоры и борнеола, приводящих к получению биологически активных веществ. В обзоре рассмотрены данные 68 литературных источников. Основная масса цитируемых работ относится к исследованиям последних 25 лет. Относительно небольшой объем цитируемого материала определяется условиями его отбора, поставленными автором диссертации. Из общего массива литературных данных по химии камфоры и борнеола отбирались только те сведения, где говорилось об исследованиях биологической активности синтезированных производных этих соединений. Поскольку в литературе отсутствуют обзоры по модификациям скелета камфоры и борнеола, приводящим к получению биоактивных соединений, задачу написания такого обзора, поставленную перед соискателем, следует признать весьма трудной. Для написания подобного рода обзоров автор должен обладать многими качествами, которых, как правило, не хватает молодым исследователям. Обзор пока далек от совершенства, но он в достаточной мере отражает основные современные тенденции в органической и медицинской химии в области структурной модификации обсуждаемых соединений с целью получения веществ с разнообразной биологической активностью. Непонятно, правда, почему в обзоре ничего не говорится о структурных модификациях камфоры по положениям 8 и 9, почему для борнеола приводятся сведения о модификациях, протекающих лишь по ОН-группе, а для борниламина – лишь по NH₂-группе. Понятно, что эти группы – наиболее активные места для атаки различными агентами, но тогда следовало бы сказать, что сведения о модификациях этих соединений по другим положениям скелета в литературе отсутствуют.

При рассмотрении Литобзора возникает ряд вопросов. Чем отличаются соединения **19** и **20** на рис. 3 (стр. 12)? Что означает брутто-формула $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ в конверсии **72a**→**80** на схеме 23 (стр. 22)? Что означает брутто-формула H_2Cl_2 в конверсии **126**→**127** на схеме 38 (стр. 30)? Почему геометрические изомеры соединения **55** на схеме 18 (стр. 18) изображены не в виде смеси 2-х различных соединений, а в виде смеси таутомеров? Между структурами **55(E)** и **55(Z)** следовало бы поставить знак + и сказать в 1-ом абзаце текста на стр. 18 так: Взаимодействие смеси *E*- и *Z*- изомеров **55** с указанными реагентами происходит по-разному: **55(E)** реагирует как α,β -непредельный кетон, давая спирособъединения типа **56a** – **59a** и **60**, а **55(Z)** – как 1,4-дикетон, давая различного размера конденсированные гетероциклы типа **56в** – **59в**.

Обсуждение результатов. Эта глава диссертации – яркая демонстрация идеологии исследований в области медицинской химии. Жаль, что для соискателей ученой степени не существует пока специальности «Медицинская химия», иначе данную работу необходимо было бы представить именно по этой специальности.

Большая часть синтетических исследований связана с трансформацией (+)-камфоры в производные одного вида – имины или основания Шиффа. Но вот здесь и начинается демонстрация подходов из области медицинской химии к функционализации природных соединений. Сначала был осуществлен синтез ряда мономерных N-замещенных иминов с различными радикалами. Разнообразие мономерных иминов определялось строением этих радикалов, их природой и природой тех функциональных групп, которые включались в состав N-алкильных цепей. Затем был осуществлен синтез димерных иминов, в которых атомы азота двух камфориминовых фрагментов связывались между собой алкильными мостиками или линкерами. Было получено большое число димерных иминов, линкеры которых отличались длиной, объемом и природой различных групп и фрагментов, встроенных в эти линкеры, вплоть до наличия в них двух четвертичных атомов азота. Восстановление $\text{C}=\text{N}$ связи моно- и дииминов позволило в большинстве случаев удвоить число производных камфоры за счет перевода упомянутых иминов в соответствующие N-алкилзамещенные моно- и диамины.

Как видно, простой по своей идеологии подход к модификации структуры (+)-камфоры позволил получить широкие ряды мономерных и димерных иминов и аминов и создать целые библиотеки однотипных соединений, что очень важно для изучения зависимостей между структурами соединений и их разнообразными биологическими свойствами.

Таким же простым по своей сути является и подход к модификации (-)-борнеола. Сначала были получены два его производных – α -хлорацетат и β -хлорпропаноат,

взаимодействием которых с широким кругом вторичных аминов различной природы было получено почти два десятка азотсодержащих сложных эфиров борнеола. Большой интерес здесь представляет изучение реакций указанных хлорзамещенных сложных эфиров борнеола с амбидентными нуклеофилами – бензимидазолом и его О- и S-гетероаналогами. Синтетическая часть работы завершается модификациями структур борнеола, борниламина и N-(2-гидроксиэтил)замещенного имида камфоры через взаимодействие их либо с самой α -труксировой кислотой, либо с ее дихлорангидридом.

Знакомство с этим материалом производит сильное впечатление от того объема экспериментальной работы, который пришлось выполнить соискателю. Несомненно, синтез 111 соединений, из которых 80 являются ранее не описанными, это труд, потребовавший большого напряжения всех сил исполнителя. Казалось бы, в синтезе библиотек соединений мало творческих моментов, в нем главное – упорство и терпение. Но нет, на примере данной работы мы убеждаемся, что это тоже творческий процесс: условия, найденные для синтеза низших членов какого-либо ряда соединений, например, N-алкилзамещенных иминов камфоры, оказываются непригодными для синтеза высших гомологов, что неизбежно ведет к поиску новых, подходящих условий синтеза.

В этом разделе диссертации изложены также результаты исследований, связанных с разработкой и валидацией аналитической методики количественного определения N-(2-гидроксиэтил)замещенного имида камфоры, названного камфецином, в плазме крови. Изучение ингибирующего действия широкого ряда синтезированных соединений в отношении вируса гриппа позволило выявить, что это соединение обладает наилучшими фармакологическими свойствами. Оно поступило уже на доклинические испытания, в связи с чем и возникла необходимость разработки указанной выше методики. Соискателю удалось успешно решить поставленную задачу.

Завершается этот раздел диссертации изложением результатов фармакологических исследований полученных производных (+)-камфоры и (-)-борнеола, то есть тем, ради чего собственно и были осуществлены все синтетические трансформации этих соединений. Большая часть этих исследований была посвящена изучению ингибирующего действия 79-ти соединений в отношении вируса гриппа А (H1N1). Найдено было 8 соединений, перспективных для использования в качестве противовирусных средств. Одно из них, камфецин, передано на доклинические испытания. Изучены также анальгетическая и миорелаксантная активности некоторых из синтезированных соединений, а также их токсичное и мутагенное действие на цельноклеточные тест-системы из клеток *E. coli*.

Нельзя сказать, что в этом разделе диссертации не обсуждаются спектральные характеристики полученных соединений. В ряде мест это делается, но, на мой взгляд, не в той мере, в какой это можно было бы сделать исходя из интереснейшей спектральной информации, полученной соискателем. Возможно, это обусловлено философией химиков-синтетиков, работающих в области медицинской химии. В ходе анализа материала этого раздела диссертации появился ряд вопросов.

1. Вопрос относительно *эндо*-расположения протона Н-1 в структуре аминоспиртов **145** - **147** (стр. 35). На чем основывается предположение, что в случае *экзо*-ориентации этого протона его КССВ с протоном Н-2*экзо* в спектре ЯМР ^1H будет равна 12-13 Гц?
2. К этому вопросу вплотную примыкает вопрос о том, каким образом устанавливалось *экзо*-,*экзо*-расположение протонов Н-1 и Н-1' в структурах терминальных диаминов **180в,с,е**?
3. Почему в спектре ЯМР ^1H аминоспирта **146** протоны метиленового звена в положении 11 проявляют магнитную неэквивалентность, а в спектрах родственных соединений **145** и **147** нет? Было бы очень интересно рассмотреть ИК-спектры этих аминоспиртов, записанные в растворах в CCl_4 или в CHCl_3 с минимально возможной концентрацией этих соединений.
4. Какого типа эфир содержится в структуре соединения **150**?
5. Выход соединения **184а** (46%) на схеме 49 рассчитывался на взятое количество субстрата или на вступившее в реакцию?
6. Данные спектра ЯМР ^1H имина **188** (схема 51) указывают на магнитную неэквивалентность протонов метиленового звена в положении 11. Чем это вызвано?
7. На стр. 51 текста сказано, что в структуре 3-хлорпропаноата борнеола **198** присутствует подвижный атом водорода в β -положении к сложноэфирной группе, поэтому под действием нуклеофильного агента может протекать элиминирование. Необходимо уточнить: во-первых, элиминирование чего?, а, во-вторых, какую роль играет в этом процессе атом водорода в указанном положении?
8. Рисунки 17, 18 и 19 (стр. 61), 20 (стр. 63), 22 (стр. 66) и 23 (стр. 67) названы хроматограммами. Какие хроматограммы имеются в виду? Что означают оси абсцисс и ординат на этих хроматограммах? В каких единицах измеряются эти показатели?
9. Что означает ось ординат на рисунке 21 (стр. 64)? В каких единицах измеряется этот показатель? Кстати, этот рисунок следовало бы озаглавить так: «Зависимость площади пика камфецина на ВЭЖ-хроматограмме от его концентрации в плазме крови».
10. Таблица 3 (стр. 64) названа так: «Отклонения концентрации калибровочных растворов от фактических значений». Такое название вынуждает задать вопросы: 1) калибровочных

растворов чего?; 2) от фактических значений чего и в чем (или где)? Что означают цифры 0.462 во 2-ой строке 3-го столбца этой таблицы? Такие же вопросы можно задать и по поводу названий таблиц 4, 5 и 6.

11. В таблице 7 (стр. 71 - 75) приведены данные по ингибирующему действию 79-ти соединений в отношении вируса гриппа. По величине индекса селективности (SI) среди них резко выделяются восемь соединений: 142, 165, 143, 133, 160, 137, 132 и 150, индексы селективности которых равны 503, 500, 357, 312, 186, 171, 131 и 128 соответственно. Почему из всех этих соединений в тексте на стр. 69 и 70 обсуждаются лишь два соединения – 150 и 160? Зато много места уделено обсуждению соединений 145 – 147, 152 – 158, 161 - 164, 189в,с, 202 и 210, которые по уровню своей активности не идут ни в какое сравнение с наиболее активными соединениями. Почему на стр. 70 говорится, что среди соединений типа 189 наименее токсичными являются 189в и 189с, тогда как в этом плане они располагаются в ряд 189в < 189а < 189д < 189с, и почему делается вывод, что наиболее активным является соединение 189с, когда индекс селективности соединений 189а и 189д в 2 раза выше, чем у 189с? Зачем в таблице 7 приведено соединение 44, для которого нет каких-либо данных? Кстати, на самом деле оно должно иметь номер 174, а не 44.

12. В каких единицах измеряются данные таблицы 8 (стр. 77), представленные в колонках 3 и 4? Что означают буквы НА во второй строке контроля?

13. В принципе, все таблицы и все рисунки, представленные в разделах Литературный обзор и Обсуждение результатов, должны иметь свои названия. Но этого нет в таблицах 2, 7, 8, а в таблицах 4 – 6 они не полностью отражают суть данных этих таблиц. Нет подписей на рисунках 1 – 8, 10, 11 и 14.

Экспериментальная часть – это наиболее трудная для чтения часть диссертационной работы. В ней даны спектральные характеристики 109 соединений. Такой огромный объем спектрального материала очень тяжело анализировать в деталях. Специфика этого материала заключается в том, что, как правило, в спектрах ЯМР ^1H обсуждаемых соединений проявляются отдельные сигналы всех 7-ми или 8-ми протонов борнанового остова молекул и трех Me-групп, а также протонов боковых цепей или линкеров. В большинстве случаев протоны остова имеют много спиновых связей, что выражается в 3-х, 4-х и даже 5-ти КССВ. Понятно, что запись данных даже одного спектра ЯМР ^1H занимает много места – около трети страницы. Автору работы несомненно пришлось приложить много усилий при обработке данных спектров ЯМР. Следует также отметить те сложности интерпретации данных спектров ЯМР ряда аммониевых солей, полученных в растворах в дейтерометаноле – d_4 , когда из-за обмена протонов борнанового

остова на дейтерий спектральная картина сильно усложнялась. Сюда же следует отнести и сложности расшифровки спектров ЯМР конъюгатов борнеола, борниламина и одного из иминов камфоры с α -труксильной кислотой, вызванные асимметрией молекул этих конъюгатов. Помимо этих в ряде мест появлялись и другие трудности, обусловленные необходимостью дать каждому из соединений систематическое название. Иногда это было непростой задачей.

Неудивительно, что в ходе этой огромной работы, требовавшей исключительной внимательности, автор допустил много неточностей и ошибок. Хотелось бы отметить некоторые из них. Сначала о замечаниях общего плана.

1. Описания общих методик получения однотипных соединений сделаны не лучшим образом. Автору надо было взять за образцы подобного рода методики из отечественных химических журналов, таких как «Журнал органической химии» и, еще лучше, «Известия АН. Серия химическая». Для конкретных соединений необходимо указывать внешний вид полученного вещества, его т. пл. или т. кип., величину R_f , величину $[\alpha]_D$. В подавляющем большинстве случаев этого нет, за исключением величины $[\alpha]_D$. В отличие от англоязычной, в русскоязычной литературе при изложении данных спектров принято писать так: ИК-спектр, спектр ЯМР ^1H , спектр ЯМР ^{13}C , масс-спектр. В последнем случае необходимо указывать, какой вид масс-спектрометрии использовался. К сожалению, в данной работе эти обозначения не применялись, а данные масс-спектров представлены вообще необычным образом. Не приведено данных ни одного ИК-спектра, хотя в общем разделе Экспериментальной части говорится, что ИК-спектры соединений регистрировали в конденсированной фазе (таблетки KBr).

2. Непонятно, почему не использовалась единая система нумерации атомов углерода борнанового остова полученных соединений. Названия соединений даются в соответствии с одной системой нумерации, а в описании спектров ЯМР используется другая система. Это вызывает неудобства при сопоставлении данных спектров, полученных автором, с литературными данными.

3. В отнесениях сигналов протонов в спектрах ЯМР ^1H большинства соединений использовались такие обозначения: Н-экзо, Н-эндо. Они же использовались при обозначении величин J констант спин-спинового взаимодействия протонов. В то же время в описании спектров ЯМР ^1H соединений **148**, **149**, **156**, **197** – **218**, **222** – **226**, **228** и **230** используются не приставки *экзо*- и *эндо*-, а буквы к и н. Почему это так? Что они обозначают?

4. В спектрах ЯМР ^1H некоторых соединений величины $J_{\text{H,H}}$ приводятся с точностью до сотых долей герца. В химической литературе этого делать не принято. Как правило, вид

мультиплета описывается не более чем тремя буквами. Не принято указывать такую мультиплетность сигналов протонов в спектрах ЯМР ^1H , как дддд (четыре д!) и, тем более, ддддд (пять д!). В этих случаях обычно пишут мультиплет (м). Уширенный сигнал в спектрах ЯМР надо обозначать уш. с, а не как попало. Нет единообразия в приведении данных спектров ЯМР ^{13}C описанных соединений: то они приводятся с точностью до десятых долей м. д., то с точностью до сотых долей м. д.

5. Во многих случаях не соблюдается порядок расположения атомов в брутто-формулах соединений: C, H, Cl, N, O, S. Особенно это касается атомов N и O.

6. Допущены ошибки в приведении данных масс-спектров соединений **148**, **149**, **162**, **187a**, **189a-f**, **190**, **193**, **194**, **206**, **228** и **232**. Если данные масс-спектров высокого разрешения с использованием электронного удара лишь в 7-ми случаях содержат ошибки, то все данные масс-спектров положительных ионов аммониевых солей **189a-f**, **190**, **193** и **194**, полученные с помощью методики электроспрей-ионизации, представляют собой загадку, требующую объяснений. Теперь о замечаниях более узкого плана.

7. Детальный анализ данных спектров ЯМР позволил выявить ряд интересных особенностей. В случае спектров ЯМР ^1H всех N-алкилзамещенных иминов **132**, **133**, **135** – **141** сигналы протонов CH_2 -групп боковых цепей сдвигаются монотонно в сильное поле при переходе от места привязки к атому азота в сторону конца цепи. Это действительно так. Мне кажется, что в соответствии с этим принципом были сделаны и отнесения резонансов атомов ^{13}C в спектрах ЯМР ^{13}C указанных иминов. Здесь, однако, и появляется систематическая ошибка. Начиная с соединения **135**, имеющего C-5 алкильную цепь, в углеродных спектрах будет действовать иной принцип: в самом слабом поле среди всех сигналов атомов ^{13}C CH_2 -групп цепи, за исключением, конечно, сигнала атома CH_2 -группы, связанной с азотом, будет находиться сигнал атома третьей от конца цепи группы (область 31.7 – 32.1 м. д.). Величина химического сдвига сигналов атомов ^{13}C CH_2 -групп в спектрах насыщенных длинноцепочечных углеводов зависит в значительной мере от числа $\gamma_{\text{H,H}}$ -взаимодействий протонов, находящихся при рассматриваемом атоме углерода. Наибольшее число таких взаимодействий, три с протонами CH_3 -группы и два с протонами CH_2 -группы, будет как раз у обозначенного выше атома углерода. В этой связи требует пересмотра отнесение резонансов ^{13}C CH_2 -групп алкильных цепей в спектрах всех N-алкилиминов **135** – **141**, иминоспирта **144**, аминоспирта **147**, аминокимина **151**, димерных иминов **179в-е**, димерных аминов **180в,с,е** и **195с**, димерных аммониевых солей **189a-d**. Неправильное отнесение резонансов обсуждаемых атомов ^{13}C связано с использованием таких методов двумерной спектроскопии ЯМР ^{13}C как ^{13}C - ^1H COSY и COLOC. Они не могут помочь в однозначном отнесении сигналов ^{13}C в случае соединений обсуждаемого

строения. Для этого необходимо было привлекать спектры гетероядерной корреляции ^1H – ^{13}C через несколько связей (спектры НМВС) с оптимизацией константы $J_{\text{H,C}}$ на 2 и на 10 Гц. Столь категоричное утверждение делается мною на основании собственного опыта работы с 1,4-нафтохинонами, содержащими длинные алкильные цепи, и на основании ряда известных литературных данных (см., например, С. Zhao et al., Химия природ. соедин., 2016, № 2, С. 180-182).

Хотелось бы высказать несколько замечаний по поводу названий соединений, представленных в Экспериментальной части. В названиях всех иминов и аминов имеется систематическая ошибка. В основе скелета всех этих соединений лежит циклическая система бициклогептана. В соответствии с правилами ИЮПАК в заместительной номенклатуре радикалы, производимые от бициклических углеводородов, именуют, замещая концевой суффикс «ан» на «ил», если боковая цепь присоединена к sp^3 -гибризованному атому С-2, или на «илиден», если она присоединена к sp^2 -гибризованному атому С-2. Поэтому правильным названием для, например, соединения **145** будет 2-((1R,2R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)аминоэтанол, а не ...гептан-2-ил)амино..., и для соединения **132** – N-(2(E)-(1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)пропан-1-амин, но не ...гептан-2-илиден. Подобным образом следует давать названия всем родственным соединениям. Следует сказать, что неправильное написание названий встречается и в литературе (ссылки №№ 24 и 32 из списка использованной литературы). В некоторых публикациях (см., например, ссылку № 24) используется даже неправильная нумерация атомов С борнаноового скелета. Поэтому в вопросах номенклатуры следует ориентироваться на требования таких химических журналов как «Journal of Organic Chemistry», «Tetrahedron», «Tetrahedron: Asymmetry». Образование названий сложных химических соединений – это всегда предмет для дискуссий, но, думаю, правильными названиями для перечисленных соединений должны быть такие:

162: N-(2(E)-(1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)-2,1,3-бензотиадиазол-4-амин;

182a: N,N'-Бис(2(E)-(1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)-4,4'-диаминодифенилметан;

182в: N,N'-Бис(2(E)-(1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)-ди(4-аминофениловый) эфир;

188: N-[(2(E)-(1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)]-N,N-диэтиламин;

189a: N^1, N^5 -Бис[2-(2(E)-(1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)аминоэтил]- $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^5, \text{N}^5$ -тетраэтилпентан-1,5-диаммонийдибромид;

190: N,N'-Бис[2-(2(*E*)-(1*R*,4*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)-аминоэтил]-N,N,N',N'-тетраэтил-N,N'-*n*-ксилилендиаммонийдидибромид;

191: N-Метил-N-[(2(*E*)-(1*R*,4*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)-аминоэтил]-N,N-диэтиламмониййодид;

202: ((1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-(морфолин-4-ил)ацетат;

206: ((1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-(4-этоксикарбонилпиперазин-1-ил)ацетат;

236d: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-N¹,N³-Дипропил-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксамид.

Выводы – Они, в целом, правильно отражают суть и результаты выполненных исследований, однако в них есть ряд незначительных неточностей.

1. Неточно дано название имину, который в качестве соединения – лидера фигурирует в пунктах № 1 и № 2. Должно быть: 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)-аминоэтанол.

2. Разработку и валидацию методики количественного определения этого соединения в плазме крови логичнее было бы назвать одной из важнейших аналитических задач доклинических исследований.

3. Вывод № 4 сформулирован недостаточно точно и конкретно. Начиная с второго предложения, следовало бы сказать: «Исследованы реакции 2-хлорборнилацетата и 3-хлорборнилпропаноата с 2-меркаптобензимидазолом и его О- и S-гетероаналогами и показана возможность алкилирования этих амбидентных нуклеофилов как по атому серы, так и по атому азота. Установлено, что присоединение указанных нуклеофилов к борнилпропаноату, образуемому из 3-хлорборнилпропаноата под действием основания, протекает исключительно по атому азота».

4. В выводе № 5 следовало бы конкретизировать, с какими аминами и спиртами изучалось взаимодействие α-труксиловой кислоты. Формулировка должна быть такой: «Взаимодействием α-труксиловой кислоты с (+)-борниламином, (-)-борнеолом и 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден)аминоэтанолом впервые получен ряд ...» и т.д..

Список сокращений – Он не отражает в полной мере всех использованных сокращений. В списке не расшифрованы аббревиатуры: PCA (стр. 5), MB-нагрев (стр. 17, 22), DIADC (стр. 25), ГХ-МС (стр. 34), ЖМКО (стр. 51), ВЭЖХ-МС (стр. 79), ХМС (стр. 80). Некоторым аббревиатурам, приведенным по-английски, расшифровка дана, но для русских названий тех же реагентов расшифровка не дается. Это относится к ЛДА (стр. 16), ДЦК (стр. 24), ДМАП (стр. 24) и ДЦЦ/ДМАП (стр. 43).

В этом списке допущен ряд ошибок. По-русски следует писать:

1. 1-Бутил-3-метилимидазолийацетат;

2. (Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат;
3. (Полистиролтриметиламмоний)боргидрид;
4. N,N-(Диизопропил)аминометилполистирол.

Допущена также ошибка в расшифровке названия EDC.

Список использованной литературы – Он включает в себя 136 наименований, из которых 10 являются цитированием собственных работ соискателя. Список, в принципе, должен быть оформлен в строгом соответствии с правилами, предусмотренными для такого рода литературы как диссертации. Однако эти правила зачастую нарушаются.

1. В ссылках №№ 12, 13, 25, 26, 31, 34, 35, 46, 47, 48, 52, 57, 58, 62, 64-68 отсутствуют фамилии всех авторов публикации.
2. Нет единообразия в написании названий англоязычных работ. То все слова в названии, за исключением первого, пишутся со строчной буквы, то все значимые слова пишутся с прописной буквы, то вообще вперемешку, и так, и сяк.
3. Из 136-ти ссылок в 84-х не указан номер журнала.
4. Как известно, названия большинства журналов при цитировании даются в сокращенном виде. Нет сокращений названий журналов в ссылках №№ 2, 32, 40, 43, 89, 91, 96, 98, 101, 102, 107.
5. Неправильно приведены сокращенные названия журналов в ссылках №№ 28, 45, 59, 60, 111, 113, 118.
6. В ссылках №№ 23 и 89 допущены ошибки. Журналы «Journal of Chemical Society» и русскоязычный «Известия АН. Серия химическая» не имеют томовой индексации.
7. При цитировании старых немецких журналов (ссылки №№ 55 и 78) следует обозначать том не буквой V., а двумя буквами Bd., и страницы не буквой P., а буквой S..
8. Не указаны полностью страницы публикации в ссылках №№ 2, 23, 28, 55, 56, 74, 78, 89, 92, 111, 122, 123.
9. Неправильно оформлены ссылки №№ 12, 13, 33, 63 на англоязычные патенты. Их следовало оформить хотя бы в том стиле, как оформлены ссылки на патенты РФ самого автора этой работы (ссылки №№ 79, 80, 87, 88), и, кроме того, дать ссылки на реферативный журнал «Chemical Abstracts». В этом же стиле стоило оформить ссылку № 53 на патент РФ.
10. Допущены также разного рода ошибки в ссылках №№ 2, 27, 34, 70, 72, 80, 88, 102, 111, 133, 135.

Эту работу можно было бы оценить высшей оценкой, если бы в ней не было множества смысловых неточностей, погрешностей и ошибок. В рамках отзыва нет

возможности перечислить их все. Обращу внимание соискателя лишь на некоторые из них.

1. На стр. 13 сказано: «... методика алкилирования стерически затрудненных тиопроизводных ... предложена Бартоном и др.». В этом выражении искажен смысл процедуры Бартона. Должно быть: «Методика конверсии тиопроизводных кетонов в стерически затрудненные олефины ... предложена Бартоном и др.».

2. На стр. 14 сказано: «Взаимодействием аминспирта **31** с дифенилфосфинхлоридом получено...». На схеме же реакции (схема 12) изображен не дифенилфосфинхлорид, а дифенилфосфиноилхлорид (дифенилхлорфосфиноксид) и соответствующий ему продукт реакции **33**.

3. В схеме № 19 (стр. 19) неправильно изображено равновесие между первым карбокатионом и олефином. Это не таутомерное равновесие и его надо было изображать обычными двуазубренными стрелками. На схеме неверно изображен сульфирующий агент, вызывающий конверсию олефина в карбокатион **61**, и неверно показано смещение электронной плотности в ОН-группе, ведущее к образованию продукта **62**.

4. На стр. 20 и 21 сказано: «... грибковых бактерий *Candida albicans*». Это ошибочное определение, поскольку грибковых бактерий не бывает. Дрожжеподобные грибы рода *Candida*, например, *C. albicans*, никакого отношения к бактериям не имеют.

5. Таблица 2 (стр. 42) отражает состав продуктов реакции гидрирования имина **182a** водородом на различных катализаторах. В случае использования никеля Ренея содержание амина **184a** в смеси продуктов было равно 16%. Условно эту величину можно было назвать выходом амина **184a**, но никак не конверсией. Конверсия субстрата в этом случае как раз минимальная (68%), поскольку 32% его возвратилось в неизменном виде. В таких случаях надо говорить о конверсии субстрата, а не о конверсии реакции.

6. На стр. 45 сказано, что дейтерирование иминов в растворе метанола- d_4 идет в винильное положение. Это неверно. Оно идет в аллильное положение. Здесь же в тексте на стр. 45 говорится о том, что «дейтерирование иминов в это положение в растворе метанола- d_4 наблюдается достаточно часто и связано с нахождением в таутомерном равновесии с енаминовой формой. При этом в спектрах ЯМР ^{13}C этих соединений наблюдали уширенные сигналы для некоторых атомов углерода, а в особенности – сигнала атома углерода иминогруппы C-1. Добавление эквимольного количества триэтиламина, растворенного в MeOH- d_4 , приводит к «заморозке» обменных процессов и сужению линий в спектрах». Здесь следовало бы сказать, что причиной обужения линий сигналов атомов в спектрах ЯМР ^{13}C является не «заморозка» обменных процессов наблюдаемого явления имино-енаминной таутомерии в растворе исходного имина, а

отщепление подвижного (кислого) протона под действием сильного основания – триэтиламина и образование солевой структуры, в которой заряд аниона равномерно распределен между атомами N(1)-C(2)-C(3).

7. Нельзя строить фразы так, чтобы возникало неправильное понимание. На стр. 49 сказано: «В спектре ЯМР ^1H соединений ... наблюдали смещение синглетного сигнала от метиленовой группы CH_2 -12 в сильное поле на 3.1 м.д. по сравнению с сигналами ..., которые наблюдаются при 4.03 м.д.». Следовало бы сказать: «...наблюдается смещение сигнала протонов ... группы в сильное поле, в область 3.1 м.д., по сравнению с его положением в спектре ...».

8. На стр. 53 сказано: «Такое сильное смещение в область слабого поля в соединениях **225в** и **226в** ...». Не надо отождествлять спектры соединений с самими соединениями. Следовало бы сказать: «такое сильное смещение сигналов протонов N- CH_2 -группы в слабое поле в спектрах ЯМР ^1H соединений **225в** и **226в** ...».

9. На стр. 47 сказано: «...количество примеров химических трансформаций борнеола с целью получения биоактивных веществ ограничено. Одним из немногих примеров является противогрибковая активность соединения **106**». Нельзя сопоставлять несопоставимое. Химические трансформации надо сравнивать с химическими трансформациями, а биоактивность – с биоактивностью, но не с химическими трансформациями.

10. На стр. 62 сказано: «Взаимодействие камфоры с ... по данным ГХ-МС анализа приводит к двум продуктам с молекулярными ионами 291 и 387». Следовало бы сказать: «... приводит к двум продуктам с величинами m/z молекулярных ионов в масс-спектрах, равными 291 и 387».

Относительно языка диссертации. В целом он вполне понятен и приемлем за исключением отдельных мест. Желательно, чтобы соискатель не увлекался использованием таких англоязычных терминов как билдинг-блок (стр. 9, 50, 53), прекурсор (стр. 8, 25), референс-соединение (стр. 12, 27). В русском языке есть адекватные термины, которые широко используются в литературе. Не надо использовать такие неправильные термины как бицикло[2.2.1]каркасный фрагмент (стр. 4) и тяжелые гомологи (стр. 34). Эти гомологи называются высшими. Не следует при описании спектров использовать выражения типа «сигналы на...» и «полосы на ...». В худшем случае можно использовать предлог «при», а в лучшем – писать «в области...». Обозначение МВ-нагрев лучше заменить на МВ-излучение. Правильное написание прилагательных – иминиевая (стр. 8), аммониевая, азолиевый (стр. 13) такое, как здесь указано. Термины и названия соединений: селенсодержащие (стр. 14), гидразингидрат

(стр. 17), иминогруппа (стр. 45), *n*-ксилилендибромид (стр. 45), вирусингибирующая (стр. 133), дейтерозамещение (стр. 106), оксалилхлорид (стр. 96, 128) в соответствии с правилами русского языка следует писать слитно, а гидрид-ион (стр. 15) и гем-диметильная (стр. 27) – через дефис. Соискателю следовало бы обратить внимание на применение правил пунктуации в русском языке, а то запятые во множестве ставятся там, где их не должно быть, и не ставятся там, где они быть обязаны.

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что данная работа имеет ряд недостатков, но они, несомненно, не имеют такого принципиального значения, которое препятствовало бы возможности принятия ее Диссертационным советом к защите на соискание А.С. Соколовой ученой степени кандидата химических наук. В конце концов, не ошибается тот, кто ничего не делает. А.С. Соколова проделала огромную работу, большое научное и практическое значение которой, ее сильные стороны были отмечены мною выше. Результаты этой работы имеют существенное значение для развития нашей страны и данная диссертация полностью удовлетворяет требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней. Результаты данной работы могут быть использованы в курсах лекций, которые читаются по специальностям «Органическая химия», «Биоорганическая химия» и «Медицинская химия» в высших учебных заведениях химического профиля Российской Федерации, а также в практике химиков-синтетиков научно-исследовательских институтов.

Работа А.С. Соколовой заслуживает, конечно же, хорошей оценки. Хочется пожелать ей учесть в своей дальнейшей исследовательской работе отмеченные погрешности, ответить на поставленные вопросы и успешно защитить свое диссертационное исследование. По совокупности всех отмеченных выше положительных качеств данная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в том числе требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, а сама Анастасия Сергеевна Соколова заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Доктор химических наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза природных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН Новиков Вячеслав Леонидович

690022, Владивосток-22, пр. 100 лет Владивостоку, 159, ТИБОХ ДВО РАН
тел.: 8(423)231-99-32; E-mail: shestak@piboc.dvo.ru

Подпись В.Л. Новикова заверяю.

Ученый секретарь ТИБОХ ДВО РАН, д.х.н. И.Н. Красикова

