

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертацию
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

Природные соединения, выделяемые из растительных и животных источников, являются эффективным двигателем для развития синтетической органической химии. В отличие от токсических синтетических веществ, выбор в пользу природных субстратов является перспективным и экономически оправданным.

Диссертация А.С. Соколовой является ярким примером рационального использования направленного органического синтеза для дизайна новых соединений, с высокой специфической физиологической активностью, представляющих ценность для медицины, на основе таких нативных растительных веществ как камфора и борнеол, поэтому данное диссертационное исследование является **актуальным и практически перспективным**. Развитие данного направления исследований в химии природных соединений, связанного с созданием новых биологически активных азотсодержащих производных камфоры и борнеола, поддержано грантами РФФИ, РНФ, грантом мэрии г. Новосибирска и др., что также подтверждает **актуальность** развиваемых исследований.

Соколовой Анастасией Сергеевной четко сформулирована **цель** настоящей диссертации – разработка способов синтеза новых производных камфоры и борнеола с разнообразным набором азотсодержащих функциональных групп для дальнейшего исследования биологической активности и установления взаимосвязи «структура-активность».

Объем и структура диссертации. Общий объем диссертации составляет 148 страниц. Она имеет традиционную структуру и содержит все необходимые разделы. Во введении хорошо подчеркнута актуальность исследования и четко сформулированы цель и задачи работы. В литературном обзоре представлены данные по превращениям камфоры и борнеола, приводящие к биологически активным веществам. Во второй главе рассмотрены синтез и строение полученных соединений, а результаты фармакологических исследований – в третьей главе. Четвертая глава отражает экспериментальные подробности. Завершают работу выводы и список цитируемой литературы (135 наименований).

По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых изданиях, 3 патента на изобретения и тезисы 10 докладов на конференциях различного уровня.

Детально структурированный и хорошо изложенный литературный обзор посвящён направленным структурным модификациям камфоры и ее производных, приводящих к биологически активным соединениям. Анастасией Сергеевной рассматриваются химические трансформации камфоры, которые объединены по типам реакционных центров (С-2, С-3 и С-10 положения). Отдельно вынесена модификация борнеола и борниламина. Продемонстрированы перспективные в практическом плане представители камфоры и борнеола. Но вместе с тем

проведенный анализ литературы показывает ограниченность использования бициклических монотерпеноидов для синтетических трансформаций при поиске биологически активных соединений.

Вторая глава диссертационной работы содержит описание и анализ основных результатов, полученных автором, и состоит из 7 разделов.

В первом разделе описан синтез иминоперициклинов камфоры. Интерес к этим объектам вполне оправдан, поскольку имины широко используются как в общем органическом синтезе, так и для получения фармакологически активных соединений. Большая серия иминов **132-166** была получена диссертантом взаимодействием камфоры с аминами различного строения, при этом были использованы альтернативные варианты проведения синтеза. Было показано, что для аминов с температурой кипения выше 70 °С, нагревание исходных компонентов в присутствии хлорида цинка является наиболее оптимальными условиями, выходы целевых производных камфоры колебались от 20 до 80%.

Таким образом, Анастасией Сергеевной синтезированы иминоперициклины камфоры с широким и разнообразным кругом заместителей – как простые алифатические, имеющие спиртовую, первичные и третичные аминогруппы, так и циклические, содержащие ароматические и гетероароматические фрагменты. Помимо выше перечисленного была продемонстрирована возможность окисления и восстановления иминогруппы в соединениях **142-144**.

Третий раздел главы 2 посвящен синтезу группы дииминов на основе (+)-камфоры. Использование диаминов различного строения позволило выйти на симметричные азотсодержащие производные камфоры со средними выходами. Кроме того, автором проведён скрининг условий реакции для стереоселективного восстановления синтезированных дииминов в соответствующие диамины **180** и **184a,b**, показано, что использование системы $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ является наиболее эффективной.

Впервые осуществлен синтез димерных аммониевых производных (+)-камфоры с различными алифатическими и ароматическими мостиками между заряженными атомами азота. Приведены два альтернативных метода их получения: реакцией третичных иминоаминов **188** и **153** с алифатическими и ароматическими дигалогенидами, либо метилированием ранее полученных симметричных диаминоперициклинов камфоры **180b,c**.

Другим разделом работы является функционализация структурного аналога камфоры – борнеола. Для этой цели Анастасией Сергеевной были получены хлорсодержащие сложные эфиры из борнеола и хлорангидридов хлоруксусной и хлорпропионовой кислот, что позволило использовать их в последующих превращениях с гетероциклическими N-нуклеофилами, такими как пирролидин, пиперидин, пиперазин, тиазолидин-2,4-дион, 1,2,4-триазол и др.

В химии азотистых гетероциклов важную роль играют производные имидазола и пиридина и их конденсированные аналоги (бензимидазолы, хинолины, изохинолины). Они являются базовыми структурными элементами многих природных и синтетических соединений при поиске современных лекарственных препаратов. Поэтому комбинация остатков аналогов бензимидазолов и природного остова является, несомненно, актуальной задачей.

Весьма **интересные результаты** были получены в развитие этого направления. Так, взаимодействие 3-хлорпропаноата борнеола **198** с 2-меркаптобензотиазолом **219** и 2-меркаптобензоксазолом **220** приводило к образованию смеси продуктов как S-, так и N-алкилирования.

Автором предложен путь образования **225b** и **226b** через элиминирование HCl в исходном галогениде **198**, приводящее к соответствующему алкену **227**, который и реагирует по атому азота амбидентного нуклеофила. Данное предположение было подтверждено экспериментальным путём.

Таким образом, Анастасией Сергеевной впервые синтезированы производные борнеола, содержащие остатки бензимидазола, бензотиазола, бензоксазола и 1,2,4-триазола.

Принимая во внимание неослабевающий интерес химиков к трансформациям метаболитов, связанный с получением конъюгатов, автору удалось получить интересные соединения, содержащие в одной молекуле циклобутановый и борниальный фрагменты **236a-f** (20-66%). α -Труксиловая кислота, имеющая циклобутановое кольцо, была получена фотокаталитической циклодимеризацией коричной кислоты, а её последующее взаимодействие с аминами и спиртами привело к амидам и сложным эфирам, что является эффективным методом синтеза подобного типа соединений.

Логичным завершением работы явилось исследование биологической активности синтезированных веществ. Эти результаты демонстрируют хорошие перспективы практического применения полученных соединений. Совместно со специалистами биологами были проведены разносторонние биологические испытания всех полученных соединений. Были выявлены соединения с выраженной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А. Обнаружены дикватернизированные производные камфоры, обладающие миорелаксантной активностью; а среди производных α -труксиловой кислоты, содержащих бициклический фрагмент, обнаружены агенты с анальгетической активностью.

Важной спецификой исследования является то, что помимо **фундаментального** характера, оно отражает и **практическую значимость работы**. Разработаны эффективные способы синтеза:

- большого ряда иминопроизводных камфоры;
- серии симметричных четвертичных аммониевых производных (+)-камфоры;
- новых производных на основе (-)-борнеола, содержащих серу- и азотсодержащие гетероциклические фрагменты;
- соединений, содержащих циклобутановый фрагмент и борниальный остов.

С точки зрения **практической значимости** проведённая работа пронизана идеями о биологической активности синтезируемых соединений. В результате проведённых исследований было определено соединение-лидер – 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанол, проявивший максимальную вирус-ингибирующую активность с низкой токсичностью, что позволило приступить к доклиническим исследованиям данного соединения. Кроме того, для найденного соединения была разработана и валидирована методика количественного определения его в плазме крови.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробное описание всех экспериментов и детальные характеристики полученных соединений. В результате

проделанной работы Соколовой А.С. было получено 111 соединений из них 80 новых, строение и структура которых доказаны методами ЯМР спектроскопии, в том числе с использованием двумерных методик, ИК-спектроскопии, масс- и хромато-масс спектрометрии, а также рентгеноструктурным анализом и сомнений не вызывают.

Основные положения и выводы диссертации также обоснованы и подкреплены экспериментальным материалом.

Диссертация написана весьма тщательно, хорошим литературным и химическим языком, с незначительными ошибками и опечатками.

Имеется ряд вопросов и замечаний по диссертационной работе:

1. В разделе **2.1** на стр. 36 приведена схема синтеза иминопроизводных камфоры, из которой видно, что при использовании 1,6-диаминогексана, выход соответствующего имиона **151** составил всего 20%. Можно ли полагать, что в данном случае образуется диимин?
2. На стр. 53 автор говорит о том, что при взаимодействии 3-хлорпропаноата борнеола с 1,2,4-триазол-3-тиолом, выделен только продукт S-алкилирования **230**. Рассматривалась ли возможность проведения данного взаимодействия в других условиях (например, ДБУ-ацетонитрил)?
3. На схеме 45 стр. 39 приведена модификация гидроксильной группы в соединении **142**. Для получения простого эфира **176** автор в качестве метилирующего агента использовал диазометан, при этом выход составил 30%. Изучалась ли возможность применения других алкилирующих агентов?
4. На стр. 57 написано, что на рисунке 14 представлены спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **236f**, но на приведенном рисунке можно увидеть только спектр ЯМР ^1H .
5. На стр. 62 при описании схемы 68 перепутан номер описываемого соединения, где в схеме он имеет номер **177**, а в тексте **239**.
6. В экспериментальной части диссертации в ряде мест имеются неточности:
 - На стр. 85 для соединений **143** и **144** дана неверная нумерация в молекулах: 2-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)пропан-1-ол **143** (правильно: 3-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)пропан-1-ол **143**), а для соединения **144** (правильно: 5-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)пентан-1-ол).
 - На стр. 89 для соединения **154** следует написать не N^1, N^1 -Диметил-..., а N^1, N^1 -Дибутил-....
 - На стр. 123 соединению **222** дано название (1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-2-(1H-бензоимидазол-2-илтио)ацетат (правильно: (1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-2-(1H-бензотиазол-2-илтио)ацетат).

Указанные замечания носят принципиальный характер и не снижают общей высокой научной оценки диссертации.

Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательских институтах и ВУЗах – ИОХ им Н.Д. Зелинского РАН, ИОС УрО РАН, МГУ (г. Москва), С-ПбГУ (г. Санкт-Петербург), ИХКГ им. В.В. Воеводского СО РАН, ИрИХ СО РАН и других организациях и учреждениях.

В заключение можно сказать, что работа **Соколовой Анастасии Сергеевны** – это высококвалифицированное исследование, которое вносит весомый вклад в химию природных соединений.

Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации.

В целом по своей актуальности, объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" Постановления Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), а соискатель **Соколова Анастасия Сергеевна**, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Официальный оппонент:

Научный сотрудник группы Спин-меченых
и ацетиленовых соединений
кандидат химических наук

Говди Анастасия Иосифовна

ФГБУН Институт химической кинетики и
горения им. В.В. Воеводского Сибирского
отделения Российской академии наук.

Адрес: Новосибирск 630090,
ул. Институтская, 3, ИХКГ СО РАН.
Тел 8(383) 333 24 52,
govdi@kinetics.nsc.ru

Подпись Говди А.И. удостоверяю
Ученый Секретарь ИХКГ СО РАН,
д.ф.-м.н. Какуткина Н.А.

31.05.2016 г.

