

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Незамутдиновой Камилы Ренатовны
на тему «Синтез и структурные трансформации моно- и
поликарбонилсодержащих функциональных производных бициклических
терпенов» на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химии

Соединения терпенового ряда изучают уже более 200 лет. Первая Нобелевская премия за достижения в химии терпенов была вручена выдающемуся химику-органику Отто Валлаху в 1910 г. К настоящему времени достигнуты колоссальные успехи в этой области: установлено строение нескольких десятков тысяч терпенов и терпеноидов, исследованы их химические реакции, из них получены практически значимые вещества и материалы, подробно изучен биосинтез этих веществ и пр. Однако интерес к терпеновым производным не ослабевает. И сейчас, в наше время продолжают делать открытия в химии терпенов: разрабатывают их новые превращения, синтезируют из них биологически активные вещества, лекарства и многое др. Диссертационная работа Незамутдиновой К.Р. выполнена в области химии терпеновых соединений и посвящена исследованию новых химических трансформаций карбонилсодержащих производных бициклических терпеноидов.

Актуальность работы Незамутдиновой К.Р. обусловлена важностью получения практически ценных биологически активных препаратов на основе структуры гомокамфоры – терпеноида бицикло[3.2.1]октанового ряда.

В литературном обзоре диссертации подробно рассмотрены вопросы, касающиеся гомологизация циклических кетонов и монотерпеноидных кетонов диазосоединениями по реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека, синтеза карбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового (гомокамфорного) ряда, а также перегруппировки Вагнера-Меервейна для бицикло[2.2.1]гептановых (борнильных и норборнильных) структур. Подробно проанализированы условия проведения и закономерности данных реакций, их синтетический потенциал и ограничения. Представлены примеры синтеза соединений с практически значимыми свойствами. На основе анализа литературных данных диссертантом сделан обоснованный вывод о том, что реакция Бухнера-Курциуса-Шлоттербека является эффективным методом расширения карбоцикла для циклических кетонов. Однако этот подход редко использовали для монотерпеноидных кетонов. Диссертант отмечает, что применение этой реакции к производным бицикло[2.2.1]гептанового ряда позволит получить бицикло[3.2.1]октановые производные. Это направление и стало магистральным в данном диссертационном исследовании.

Экспериментальная работа диссертации Незамутдиновой К.Р. состоит из 5-ти логично продолжающих друг друга частей.

Первая часть работы посвящена гомологизации камфоры под действием этилдиазоацетата, приводящей к производным гомокамфоры. Последние также были превращены в новые органические соединения.

Вторая часть работы нацелена на изучение химических свойств основного продукта гомологизации камфоры – *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата. Диссертант продемонстрировала хороший синтетический потенциал этого вещества в разнообразных реакциях: бромирование, хлорирование, гидроксилирование, окисление до дикарбоновых кислот, получение амидов, алкилирование и многие др.

В третьей части диссертации исследованы кислотнo-индуцированные перегруппировки β -гидроксикислот и их эфиров бицикло[2.2.1]гептанового ряда. Сначала был осуществлён синтез указанных исходных соединений. Далее показано, что в серной кислоте такие кислоты и эфиры претерпевают каскадные перегруппировки Вагнера-Меервейна и дают новые бициклические производные.

Четвёртая часть работы посвящена изучению реакций 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона, из которого также получен целый ряд новых веществ.

В пятой части работы Незамутдинова К.Р. протестировала ряд синтезированных соединений на биологическую активность. В результате, найдено, что два вещества обладают выраженным противовирусным действием в отношении вируса гриппа А(H1N1) и имеют низкую цитотоксичность. Эти соединения демонстрируют эффективные концентрации в низком диапазоне (менее 1 мкг/мл), что сравнимо с ингибирующей активностью известного препарата осельтамивира.

Следует особо отметить, что при выполнении исследования диссертант использовала спектральные физико-химические методы анализа для установления строения веществ: ЯМР, РСА, масс-спектрометрия, элементный анализ, ВЭЖХ, поляриметрия.

Вызывает восхищение определение Незамутдиновой К.Р. точного стереохимического строения веществ с помощью двумерного метода ЯМР – NOESY. Диссертант установила конфигурации всех стереоцентров в полученных соединениях.

Незамутдинова К.Р. проделала большую работу по установлению механизмов сложных многостадийных катионных реакций терпеновых производных. Предложены обоснованные схемы превращений, базирующиеся как на известных процессах Вагнера-Меервейна, так и на новых нетривиальных превращениях терпеновых углеродных скелетов и функциональных заместителей в их структуре.

Научная новизна и теоретическая значимость диссертации заключается в впервые проведённом систематическом исследовании химических превращений карбонилсодержащих производных бициклических терпеноидов, приводящих к получению новых органических веществ. Получены теоретические значимые сведения по реакционной способности бициклических терпеноидов и механизмам их катионных трансформаций, что позволяет прогнозировать направления превращений таких соединений, включая многостадийные перегруппировки Вагнера-Меервейна, а также предсказывать строение образующихся продуктов реакций.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке методов синтеза новых полициклических каркасных органических соединений на основе превращений карбонилсодержащих бициклических терпеноидов. Некоторые из полученных веществ проявили противовирусное действие в отношении вируса гриппа А(H1N1) при низкой цитотоксичности, что создаёт предпосылки для дальнейшего более глубокого изучения биологических свойств таких соединений.

Цели и задачи поставленные в диссертации полностью реализованы.

Достоверность результатов диссертации и *обоснованность сделанных выводов* обеспечивается использованием современных химических теоретических представлений и экспериментальных подходов при интерпретации результатов, включая широкое и квалифицированное применение физико-химических методов анализа.

Работа прошла серьезную *апробацию*, ее результаты опубликованы в 4 статьях и представлены в виде 5 тезисов докладов на конференциях.

По диссертации можно сделать следующие *вопросы и замечания*.

1. Выбор тетрагидрофурана в качестве растворителя в расчётах методом DFT для определения относительной стабильности *экзо-5* и *эндо-6* изомеров не совсем корректен (стр. 75 диссертации). Т.к. диэлектрическая проницаемость тетрагидрофурана составляет $\epsilon \sim 8$, а серной кислоты $\epsilon \sim 100$, в которой протекает реакция получения этих веществ. Следовало бы выбрать для проведения расчётов протонный полярный растворитель с высокой диэлектрической проницаемостью, например, воду с $\epsilon \sim 80$. Свойства растворителя могут существенно влиять на стабильность *экзо-* и *эндо-*изомеров, и результаты расчётов могут быть противоположными. *Экзо-*изомер может быть продуктом кинетического контроля в серной кислоте, т.к. на схеме 2.1.7 (стр. 76 диссертации) *экзо-* изомер под действием гидрида натрия в тетрагидрофуране переходит в *эндо-*структуру.

2. Как автор диссертации объясняет образование веществ **42** и **43** как продуктов исключительно *син*-присоединения к ацетиленовой связи (стр. 94 диссертации).

3. Как можно объяснить формирование алкенов с *E*-конфигурацией двойной связи углерод-углерод при получении веществ **60** и **61** (стр. 110 диссертации)?

4. Автор диссертации указывает, что в работе использовали 100%-ую серную кислоту. Скорее всего, речь идёт о концентрированной серной кислоте, имеющей концентрацию от 92 до 98%. Для точного определения концентрации кислоты нужно было измерить её плотность!

5. Позволяют ли полученные данные по исследованным реакциям поликарбонильных терпеноидов предсказать строение продуктов реакций для новых не исследованных ещё циклических терпеноподобных веществ похожего строения?

Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют основные достоинства и важные научные достижения диссертационной работы. Незамутдинова К.Р. выполнила актуальное, многоплановое и объемное научное исследование в области синтеза органических соединений из производных терпенового ряда.

4