

ОТЗЫВ

официального оппонента Волчо Константина Петровича
на диссертационную работу Незамутдиновой Камилы Ренатовны
«Синтез и структурные трансформации моно- и поликарбонилсодержащих
функциональных производных бициклических терпеноидов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность работы

Монотерпены и их производные, монотерпеноиды, являются одними из самых распространенных вторичных растительных метаболитов. Благодаря сочетанию доступности, в том числе, и в энантимерно чистом виде, нативной биологической активности и широким возможностям функционализации, они являются привлекательными исходными соединениями для создания новых биологически активных веществ с различными сферами возможного применения. Особое внимание привлекают каркасные монотерпеноиды, которые по способности взаимодействовать с липофильными фрагментами биологических мишеней сопоставимы с адамантаном, являющимся одним из ключевых строительных блоков в современной медицинской химии. В этой связи, тема диссертационной работы Незамутдиновой Камилы Ренатовны, связанная с разработкой новых подходов к синтезу производных каркасных бициклических монотерпеноидов с различными функциональными группами, безусловно, является важной и актуальной.

Структура диссертации:

Изложенная на 209 страницах работа представляет собой законченное исследование и состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, трех глав, заключения, и списка использованных источников, включающего 255 наименований.

Во введении обоснованы актуальность, определены цель и задачи

диссертационной работы, дана ее краткая характеристика, представлены выносимые на защиту положения.

В первой главе приведен обзор литературных данных. Он состоит из трех основных частей. В первой части рассматриваются методы гомологизации циклических кетонов диазосоединениями, с особым вниманием уделенным использованию в качестве субстратов монотерпеноидных кетонов. Вторая часть посвящена описанию набора недавно опубликованных разнородных подходов к каскадному синтезу карбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда, а в третьей приведены свежие данные по перегруппировке Вагнера-Меервейна в соединениях бицикло[2.2.1]гептанового ряда. В целом, все три части литературного обзора напрямую связаны с решавшимися в диссертационном исследовании задачами, представляют достаточную информацию о состоянии исследований в этой области и позволяют обосновать постановку задач.

Во второй главе приведены и обсуждены результаты синтетических работ, осуществленных автором, а также кратко обсуждены данные о биологической активности некоторых из новых полученных автором соединений.

В третьей главе описаны методы исследований и приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. Высокая достоверность полученных результатов и выводов обоснована и применением комплекса современных научных экспериментальных и расчетных подходов.

В заключении сформулированы основные выводы диссертационной работы, которые в достаточной степени обоснованы экспериментальным материалом и свидетельствуют о решении задач исследования и достижении поставленной цели.

Научная новизна

В результате проведенной Незамутдиновой К. Р. объемной

высококачественной синтетической работы впервые изучена гомологизация камфоры с использованием этилдиазоацетата. Использование этилдиазоацетата в качестве реагента позволяет не только расширить содержащий кетогруппу цикл камфоры на одно метиленовое звено, но и приводит к введению в монотерпеноид функциональной группы, которая может быть вовлечена в разнообразные вторичные превращения. Найдены условия, позволившие получить целевой продукт **5** с хорошим, учитывая низкую цену субстрата и реагентов, выходом. Интересным представляется простой метод количественного превращения получаемого *экзо*-кетозфира в *эндо*-изомер. Продемонстрировано, что аналогичные превращения с оптически чистой камфорой протекают стереоселективно без снижения энантиомерной чистоты.

Изучение возможности расширения найденного превращения на другие бициклические монотерпеноидные кетоны показало, что подходящими субстратами являются также камфорхинон и изокамфанон.

Впервые изучены некоторые химические свойства соединения **5**, включая реакции галогенирования, α -гидроксилирования и алкилирования остова, а также некоторые превращения по сложноэфирному фрагменту. Обнаружена способность соединения **5** и некоторых его производных вступать в кислотно-катализируемые перегруппировки в продукты с бицикло[2.2.2]октановым остовом, сопровождающиеся замыканием лактонного цикла. Именно образование этого цикла делает эти превращения термодинамически выгодными.

Целый ряд новых соединений был получен при введении некоторых монотерпеноидных кетонов в реакцию Реформатского, с последующими кислотно-катализируемыми превращениями, а также при использовании в качестве субстрата дикетона, синтезированного из камфорхинона.

Для всех превращений обосновано предложены возможные механизмы реакций.

Среди синтезированных соединений выявлены вещества с

перспективной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа A(H1N1).

Практическая значимость результатов работы

Разработанные подходы сделали препаративно доступными новые каркасные соединения, стереоселективный синтез которых может быть осуществлен на основе распространенных природных монотерпеноидов. Полученные продукты могут рассматриваться и в качестве собственно биологически активных соединений, что подтверждается выявленной у некоторых из них перспективной противовирусной активностью, и в качестве базовых молекул для их дальнейшей модификации с целью создания новых биологически активных веществ.

Достоверность научных положений, приведенных в диссертационной работе, обеспечивается результатами экспериментальных исследований и комплексным применением современных физических методов анализа.

Полученные в диссертационной работе результаты подкреплены научными публикациями. Результаты исследования прошли апробацию на всероссийских конференциях. Содержание диссертации отражено в 4 статьях, опубликованных в международных и отечественных журналах, рекомендованных ВАК, включая 3 статьи в качественном международном журнале Organic & Biomolecular Chemistry.

Публикации полностью отражают основное содержание диссертации. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Замечания

Хотя работа лишена принципиальных недостатков, тем не менее, по ней могут быть сделаны следующие замечания и комментарии:

1. Раздел 1.2 литературного обзора представляется излишним. Он объединяет большой набор разнообразных синтетических подходов к получению значительно отличающихся по структуре целевых

соединений. Из этого раздела затруднительно сделать рациональные, в контексте данного диссертационного исследования, выводы и заключения, за исключением общих слов о «многообразии подходов». Этими общими фразами, подкрепленными соответствующими ссылками, вполне можно было бы и обойтись. Раздел 1.3, посвященный опубликованным за последние 20 лет данным о перегруппировке Вагнера-Меервейна в соединениях бицикло[2.2.1]гептанового ряда, на мой взгляд, был бы более полезным, если бы в нем больше внимания было уделено механизмическому аспекту перегруппировок, а не химическому разнообразию полученных соединений.

2. В диссертации написано, что «Очевидных источников метильной группы нет, но метиловый эфир **2** мог образовываться в ходе окислительно-восстановительного процесса с участием некоторых из предполагаемых каталитических частиц». Не рассматривали ли возможность образования этого соединения в результате гидролиза эфирной группы в продукте **4** и последующего декарбоксилирования?
3. На стр. 75 написано, что соединение **5** образуется исключительно в виде *экзо*-изомера, а на Схеме 2.1.5 указано, что соотношение *экзо/эндо* изомеров составляет 95:5 (причем, видимо, для всех использованных условий). Какое из этих утверждений соответствует истине?
4. Было бы интересно сопоставить новые подходы к синтезу соединений **9** и **22** с ранее опубликованными в литературе методами.
5. Каким образом может образовываться соединение **28** именно с *экзо*-конфигурацией гидроксильной группы?
6. При приведении результатов изучения противовирусной активности следовало округлить данные до значащих цифр, привести данные о доверительном интервале, а также пересчитать концентрации из

микрограмм в микромоли, что позволяет надежнее делать выводы о зависимостях «структура-активность» для отличающихся по молекулярной массе соединений. Заодно это позволило бы избежать странной фразы, что «соединения 45 и 48 демонстрируют действующие дозы в субмикромолярном диапазоне (менее 1 мкг/мл)».

7. В заключении, в выводе 3, написано, что «Успех перегруппировки критически зависит от экзо-ориентации этоксикарбонильной группы». Лучше было бы прямо написать, что перегруппировка протекает только при экзо-ориентации этой группы.
8. Присутствует незначительное количество опечаток и неудачных выражений. Например, гомологизация циклических кетонов диазосоединениями почему то проиллюстрирована на рис. 1 реакцией с альдегидами. Неудобно, что нумерация соединений в автореферате не полностью совпадает с номерами этих же соединений в общей части диссертации (в замечаниях мною использована нумерация из диссертационной работы).

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический или дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

В целом, в диссертационном исследовании Незамутдиновой Камилой Ренатовной решена научная задача, связанная с разработкой подходов к получению новых функционализированных каркасных монотерпеноидов, перспективных для использования в дизайне новых биологически активных веществ.

Диссертация Незамутдиновой Камилы Ренатовны «Синтез и структурные трансформации моно- и поликарбонилсодержащих функциональных производных бициклических терпеноидов», представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний, и соответствует критериям, изложенным в п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор РАН,
главный научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН),
E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870

10.08.2026



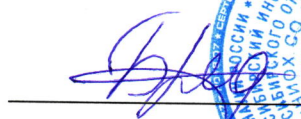
Волчо Константин Петрович

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (ННХ СО РАН);
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирский институт
органической химии СО РАН
Контактный телефон ННХ СО РАН: (383)330-88-50; E-mail:
benzol@nioch.nsc.ru; адрес официального сайта: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/>**

Подпись Волчо К.П. заверяю:

Ученый секретарь ННХ СО РАН,
кандидат химических наук

10.08.2026



Бредихин Роман Андреевич

