Отзыв

официального оппонента, доктора химических наук, профессора Зыка Николая Васильевича на диссертационную работу Ткаченко Ильи Михайловича «Химические превращения ди- и три-карбонильных соединений гомоадамантанового ряда», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность и практическая значимость исследования. Настоящая работа выполнена на стыке двух направлений химической науки: классической органической химии β-дикарбонильных соединений и химии производных полициклических каркасных углеводородов. Среди каркасных соединений лидирующее положение занимает адамантан, производные которого нашли широкое применение в науке, технике и медицине. Однако производные ближайшего гомолога адамантана– гомоадамантана – изучены в значительно меньшей степени, несмотря на то, что среди них найдены соединения, проявляющие противовирусную, антимикотическую, противомикробную и NMDA-ингибирующую активность. Одной из важнейших задач современной органической химии является поиск биологически активных органических соединений определённого действия. При разработке целенаправленных методов синтеза решающую роль играет выбор исходных субстратов и реагентов, которые должны быть доступными и относительно легко трансформироваться в нужные целевые продукты. В этом плане β-дикарбонильные соединения являются уникальными субстратами в синтезе самых различных функционально-замещённых гетероциклических систем, в том числе с биологически активными свойствами.

Следовательно, исследования направленные на изучение синтетического потенциала, а также механистических закономерностей химических превращений соединений, содержащих в своём составе гомоадамантановый каркас и β-дикарбонильный фрагмент являются **современными,** весьма актуальными и имеющими **практическую значимость**.

Диссертационная работа имеет классическое строение и состоит из введения, литературного обзора (46 страниц), обсуждения собственных результатов (45 страниц), экспериментальной части (49 страниц), выводов, списка цитируемой литературы, который насчитывает 327 наименований, и приложения.

Литературный обзор посвящён анализу опубликованных данных по ретро- и семипинаколиновым перегруппировкам I-IVтипов, а также синтезу и химическим превращениям 4,5-дизамещённых гомоадамантанов. Обзор хорошо структурирован, написан достаточно подробно и хорошим языком, и является неотъемлемой частью

диссертации. На основании анализа литературных данных была сформулирована следующая **цель исследования**: синтезировать этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат и его 4-замещённые производные, *трет*-бутил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат, этил-5-гидроксигомоадамантил-4-карбоксилат и изучить их реакции с электрофильными и нуклеофильными реагентами.

Для достижения поставленной цели автором были сформулированы **основные задачи**:

1. Разработать препаративный метод получения этилового эфира 5-оксогомоадамантил-4-карбоновой кислоты и его 4-замещённых производных.
2. Синтез гетероциклических соединений на основе превращений полученных эфиров с нуклеофильными реагентами.
3. Изучение химических превращений этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его 4-замещённых производных в условиях расщепления β-дикарбонильных соединений (ретро-реакции Кляйзена).
4. Разработка методов синтеза полизамещённых гомоадамантанов на основе кислотно-катализируемой перегруппировки исходных эфиров.
5. Изучение синтетических возможностей оксоадамантилкарбоксилатов под действием восстановителей.
6. Провести направленный поиск методов синтеза каркасных аналогов γ-аминомасляной и δ-аминовалериановой кислот.
7. Провести биоскрининг ряда новых синтезированных соединений на наличие противовирусной активности.

Наиболее важные **научно-практические достижения** представленной работы следующие:

1. Разработан эффективный метод синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата. Установлено, что этот β-кетоэфир в присутствии оснований окисляется кислородом воздуха до этил-4-гидрокси-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата.
2. Показано, что в реакциях с гетероатом-центрированными электрофильными агентами, а также алкилгалогенидами и активированными алкенами синтезирован ряд α-алкил- и α-функционально замещённых производных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата. В условиях нитрозирования доминирующим направлением является образование α-нитроксипроизводного. Этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат даёт α-дихлорметильное производное в реакции с хлороформом в присутствии гидрида натрия.

3. Найдено, что этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат в условиях ретро-реакции Кляйзена чаще всего не даёт продуктов расщепления каркаса. Альтернативным центром нуклеофильной атаки в таких превращениях выступает карбонильный атомкарбоэтоксильной группы.
4. Обнаружена перегруппировка ретропинаколинового типа в ряду карбонильных производных гомоадамантана, приводящая к 2,4-ди- и 2,3,4-тризамещённным производным гомоадамантана.
5. Установлено, что при взаимодействии этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его производных с бинуклеофилами, а также с использованием реакций Лейкарта-Валлаха и гидрирования получен ряд производных гомоадамантана, [4.5]аннелированных с азотсодержащими гетероциклическими фрагментами.
6. Изучение противовирусной активности синтезированных соединений гомоадамантанового ряда показало наличие таковой у N-бензил-5-оксотрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан-4-карбоксамида в отношении вируса диареи крупного рогатого скота как суррогатной модели вируса гепатита С.

Автором проведено достаточно большое по объёму и экспериментально непростое исследование. Не все апробированныереакции привели к получению наилучших результатов, однако, в большинстве случаев удалось за счёт оптимизации условий проведения реакций получить синтетически значимые результаты.

Практическая значимость заключается: 1) в разработке удобных и простых в реализации методов синтеза ряда новых полифункциональных производных гомоадамантанового ряда; 2) в синтезе обладающих ограниченной конформационной подвижностью каркасных соединений, являющихся аналогами либо синтетическими предшественниками аналогов γ-аминомасляной и δ-аминовалериановой кислот; 3) некоторые полученные гомоадамантана показали активность против вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV).

В экспериментальной части приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Спектральные данные, на основании которых сделано отнесение структуры полученных продуктов, подробно обсуждаются в тексте диссертации, приводятся графические иллюстрации, соотносятся с данными рентгеноструктурного анализа. Структуры всех полученных соединений подтверждены с использованием спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C, ИК-спектроскопии, масс-

спектрометрии и элементного анализа, а в ряде случаев рентгеноструктурного исследования.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 8 работах, в том числе в 3 статьях, опубликованных в журналах, включённых в перечень научных изданий ВАК РФ и в 5 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

На основании анализа текста диссертации и публикаций автора можно заключить, что цель работы автором достигнута, а сформулированные соответствующие задачи выполнены. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Работа практически лишена методических, синтетических и серьёзных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны следующие замечания:

1. В разделе 2.2.1 в качестве нитрозирующих и нитрующих реагентов используются системы, содержащие несколько компонентов, в том числе кислоты (HCl, HNO_3, H_2SO_4). Хотелось бы сравнить результаты с индивидуальными соответствующими реагентами ионного строения типа NO_2BF_4, NO_2OSO_2OEt, $NOBF_4$, $NOOSO_2OEt$.
2. В работе отмечается, что при восстановлении кетоэфира получается смесь диастереомеров α-гидроксиэфиров, которая в присутствии сильных кислот (H_2SO_4) перегруппировывается в лактон в виде индивидуального диастереомера, т.е. процесс является стереоселективным. Возникает вопрос: «Какие из диастереомеров участвуют в этом процессе?»
3. В реакциях расщепления производных β-кетоэфира аммиаком в качестве нуклеофила был получен чрезвычайно интересный класс производных бицикло[3.3.1]нонанового строения, который нуждается в дальнейшем изучении. Реакция имеет место только в случае наличия в молекуле NO_2-группы. Какова роль нитрогруппы и могут ли быть другие электроноакцепторные заместители (-CN, $-CCl_3$)?
4. В реакциях с мочевиной и тиомочевиной получается несколько различный результат, так как с мочевиной наряду с целевым продуктом – гомоадамантилпиримидон-2-оном с выходом 22% был получен побочный продукт – гомоадамантанон. Почему в значительно разных условиях проводились эти аналогичные реакции. Не было ли попыток проведения реакций с диаминами и аминотиолами?

Таким образом, несмотря на указанные замечания, рецензируемая диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на современную актуальную тему синтеза новых производных гомоадамантана.

Содержание работы соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия с разделами исследований: 1) Открытие новых реакций изучаемых органических соединений; 2) Изучение хемо-, регио- и стереоселективных особенностей этих реакций; 3) Разработка методов выделения продуктов реакции в индивидуальном виде и установления их строения; 4) Поиск оптимальных путей синтеза сложных гетероциклических соединений на основании гомоадамантана.

Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к перспективным производным гомоадамантанового, бицикло (3.3.1) нонанового типов, а также спиро- и (4.5) аннелированным соединениям.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и объёму проведенных исследований диссертационная работа Ткаченко Ильи Михайловича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. №842 (ред. 01.10.2018 г., с изм. от 26.05.2020 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ Зык Николай Васильевич

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
член-корреспондент РАН, профессор Калмыков Степан Николаевич

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1
Телефон: 8(495)969-46-52
Адрес электронной почты: zyk@org.chem.msu.ru
Наименование организации: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет.