

**Отзыв**  
**официального оппонента на диссертацию**  
**Тихова Рабдана Магомедовича**  
**на тему “Новые скелетные перегруппировки енолятного типа в синтезе**  
**пиперидиноновых гетероциклов”, представленной на соискание ученой**  
**степени кандидата химических наук**  
**по специальности 02.00.03 – Органическая химия**

**Актуальность темы исследования**

Работа Тихова Р.М. выполнена в актуальной области органической химии и посвящена разработке методов стереоселективного синтеза дигидропиридин-4-онов, их 4-тио-аналогов, а также адамантилзамещенных пиперидин-2,4-дионов. Пиперидиновый фрагмент, представляющий из себя шестичленный азотсодержащий гетероцикл, входит в состав многих природных соединений, а также синтетических молекул, проявляющих широкий спектр биологических свойств – противовоспалительную, антивирусную и противоопухолевую активность, применимых для лечения нейродегенеративных заболеваний и диабета, а также обладающих рядом других важнейших фармакологических свойств. Кроме того, получаемые в проекте пиперидиноны могут выполнять роль хиральных строительных блоков для синтеза различных полизамещенных пиперидиновых структур – молекул, представляющих значительный интерес для различных биомедицинских приложений.

Несмотря на значительные успехи в области тонкого органического синтеза, химики далеки от достижения «Идеального Синтеза» - в Природе для построения миллионов сложнейших молекул используются всего три десятка строительных блоков – несколько моносахаридов, аминокислоты, пять пуриновых и пиримидиновых оснований, которые, в свою очередь, получаются из  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , «аммиака» и фосфатов. Еще одним принципиальным отличием между природной и химической лабораторией являются доступные химические реакции, позволяющие объединить фрагменты молекул в единое целое. В отсутствие ферментативных инструментов синтеза, используемых в природе, химики сталкиваются со сложнейшей задачей – достижения того же функционального разнообразия молекул путем создания синтетических методологий. В XXI веке органическая химия вплотную вступила в конкуренцию с природой.

Могу отметить, что используемые автором данного исследования енолят-карбодиимидные и тиоенолят-карбодиимидные перегруппировки по своей «магии» трансформаций напоминают химию «природной лаборатории» и приближают нас к понятию «Идеальный Синтез».

## Общая структура и апробация работы

Рецензируемая работа изложена на 168 страницах, содержит 7 таблиц, 10 рисунков, 82 схемы, один график. Список литературы включает 188 наименований. Работа опубликована в 5 научных статьях, доложена на 4 научных конференциях.

## Литературный обзор

Приведенный в работе Р.М. Тихова литературный обзор (46 страниц, 157 литературных источника) посвящен методам синтеза замещенных пиперидин-2,4-дионов как с применением классических подходов (реакции конденсации, циклизация Дикмана, реакции аза-Михаэля, винилогическая реакция Манниха, [4+2]-циклоприсоединение по Дильсу-Альдеру), так и с использованием современных вариантов перегруппировки Петасиса-Феррье с участием металлокомплексного катализа, органокатализа на хиральных кислотах Бренстеда и енолят-изоцианатных перегруппировок.

Обзор является содержательным, имеет аналитический характер и при желании читателя позволяет оценить не только путь, уже пройденный в данной области, но и наметить новые перспективные направления в области синтеза пиперидиноновых гетероциклов с применением енолятных перегруппировок.

## Научная новизна.

В ходе выполнения своего исследования Р.М. Тихов получил ценные научные результаты:

1. Разработан удобный препаративный метод синтеза 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов и их 4-тио-аналогов из гомоаллиламинов.
2. Предложен метод энантиоселективного синтеза R- и S 6-(1-адамантил)пиперидин-2,4-дионов и ряда их восстановленных производных из хиральных гомоаллиламинов. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений обладают высокой активностью против римантадин-резистентных штаммов вируса гриппа А.

Для получения 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов и их 4-тио-аналогов, на первом этапе, автором синтезирован большой ряд замещенных гомоаллиламинов в рацемическом и в хиральном виде (через стадию использования хиральной вспомогательной группы Эллмана). Полученные замещенные гомоаллиламины по реакциям с изоцианатами и тиоизоцианатами были превращены с хорошими – высокими выходами в соответствующие мочевины или тиомочевины, которые, в свою очередь, подвергались галогенциклокарбамированию с образованием соответствующих циклических иминоуретанов и имиотиоуретанов с хорошими выходами и *цис*-селективностью.

Галогензамещенные циклические иминоуретаны в присутствии *t*BuOK подвергались енолят-карбодиимидной перегруппировке с образованием 6-

амино-2,3-дигидропиридин-4-онов с высокими выходами через стадию дегидрогалогенирования с образованием *in situ* циклического иминоуретана с экзо-кратной связью. В случае циклических иминотиоуретанов, во избежание образования побочных продуктов, автор препаративно получал иминотиоуретаны, содержащие экзо-кратную связь в положении «4» гетероциклического фрагмента, которые затем легко изомеризовались в соответствующие тиокетоны с отличными выходами. Тиокетоны такого строения получены впервые и их синтез не требует использования тиофосфорных соединений или сероводорода.

Следует отметить, что в случае синтеза 6-амино-2,3-дигидропиридин-4-онов, в отличие от тио-аналогов, автору не удалось синтезировать гетероциклические производные, содержащие при аминогруппе в положении «6» объемные трет-бутильные и адамантильные фрагменты, что было объяснено протеканием реакции ретро-Михаэля. Кроме того, проведение кинетических экспериментов показало, что тиоенолят-карбодиимидные перегруппировки с тиоеноловыми эфирами проходят практически на порядок быстрее по сравнению с енолят-карбодиимидными перегруппировками, что может быть объяснено большей нуклеофильностью тиоенолятного фрагмента.

Во второй части работы автором разработан метод синтеза новых пиперидин-2,4-дионовых производных адамантана. Для этого были синтезированы 6-адамантилзамещенные Вос-содержащие гомоаллиламины в хиральном и рацемическом виде, из которых затем были синтезированы соответствующие 6-адамантил-замещенные пиперидин-2,4-дионы. Восстановление этих соединений приводит к соответствующим 1-(адамантил)-4-гидрокси-пиперидин-2-онам и 1-(адамантил)пиперидинолам. Авторами установлено, что полученные промежуточные R и S формы 4-(1-адамантил)-6-метил-1,3-оксазинан-2-онов проявляют высокую противовирусную активность по отношению к римантадин-резистентным штаммам вируса гриппа А.

### **Достоверность полученных результатов**

Результаты рецензируемой работы сомнений не вызывают, поскольку получены на основе квалифицированного применения современных методов органического синтеза и физико-химического исследования: ЯМР- и масс-спектрологии, рентгеноструктурного анализа и элементного анализа. Полученные результаты обсуждены с использованием новых данных современной химической литературы.

### **Практическая значимость**

Практическая ценность полученных результатов определяется тем, что в диссертации предложены эффективные препаративные методы синтеза 6-амино-2,3-дигидропиридин-4-онов и их 4-тио-аналогов, а также R и S 6-(1-адамантил)пиперидин-2,4-дионов, некоторые из которых проявляют высокую

противовирусную активность по отношению к римантадин-резистентным штаммам вируса гриппа А.

### Замечания

Работа Р.М. Тихова выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, изложена четко и аргументировано. По работе отсутствуют сколько-нибудь серьезные замечания. Имеются вопросы, носящие дискуссионный характер:

1. Автор написал качественный литературный обзор, который интересно читать, что, безусловно, вызывает у оппонента много положительных эмоций. При этом хотелось бы, чтобы литературный обзор завершался выводами или заключениями, из которых логически вытекают цели работы. К сожалению, этих выводов в литературном обзоре нет – он неожиданно обрывается схемой 62 на стр. 55. Что хотел сказать этим автор? Возможно, он преследовал благородную цель - хотел побудить читателя к интеллектуальной деятельности, в чем, несомненно, преуспел т.к. выводы из литературного обзора оппоненту пришлось делать самому.
2. В чем причина *цис*-селективности получения продуктов **8** и **9** (см таблица 2 в диссертации или автореферате)?
3. Почему при получении дигидропиридин-4-онов **12** (таблица 3) не удалось подобрать «унифицированного» растворителя, тогда как в случае синтеза их тио-аналогов **13** (таблица 4, см. также стр. 119 экспериментальной части) все синтезы проводили в ТГФ?
4. Можно ли в изучаемых перегруппировках использовать не только 1-моно- и дизамещенные бутен-3-амины, но и их аналоги, замещенные по положениям «2», «3» и «4»?
5. В литературный обзор, желательнее было ввести небольшую главу, посвященную противовирусной активности производных адамантана и информацию про SAR (расширить информацию по противовирусной активности, которую авторы поместили в обсуждение результатов). Какова противовирусная активность синтезированных в работе адамантальных производных по сравнению с 2-адамантилпиперидином, с которым было бы более логично сравнивать противовирусную активность синтезированных соединений?
6. Возможно авторами предложена не самая удачная нумерация для соединений в диссертации т.к. методики синтеза соединений **2a** и **3a**, обнаруживаются в самом конце в экспериментальной части, когда читатель уже почти отчаялся их найти. По логике развития сюжета диссертации, они, на самом деле, должны быть в конце экспериментальной части, а по порядковым номерам – в начале. Это создает некоторый дискомфорт при чтении работы.

Очевидно, что указанные вопросы не принципиальны и не могут повлиять на общую высокую оценку работы и, тем более, не ставят под сомнение ценность полученных в ней результатов.

### Заключение

В ходе выполнения диссертационной работы Тихов Рабдан Магомедович провел фундаментальное исследование в области синтеза новых гетероциклических производных пиперидинового ряда с использованием перегруппировок енолятного типа и их применения для асимметрического синтеза новых адамантан-содержащих биологически активных гетероциклов.

По теме диссертации опубликовано 5 статей в высокорейтинговых международных журналах, входящих в перечень ВАК и материалы докладов на 4 научных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание работы.

Полученные в диссертации результаты могут быть рекомендованы для применения в научных организациях, в которых изучаются методы получения и применение органических соединений: Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет ННГУ им. Н.И. Лобачевского, ИМХ им. Г.А. Разуваева РАН, ИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ИОрХ им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, и др.

Диссертационная работа Тихова Р. М. "Новые скелетные перегруппировки енолятного типа в синтезе пиперидиноновых гетероциклов" по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор – **Тихов Рабдан Магомедович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности **02.00.03 – Органическая химия.**

Зав. кафедры органической химии  
ННГУ им. Н.И. Лобачевского, дхи

603950 Нижний Новгород  
пр. Гагарина 23, корп. 2  
химический факультет,  
кафедра органической химии  
тел: (831) 4623232 или +7-910-872-38-70  
E-mail: [afnn@rambler.ru](mailto:afnn@rambler.ru)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Нижегородский государственный университет  
им. Н.И. Лобачевского»  
ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Подпись Федорова А.Ю. заверяю.  
Ученый секретарь ННГУ



Федоров Алексей Юрьевич  
28.01.2019

Черноморская Л.Ю.