

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Тихова Рабдана Магомедовича

«Новые скелетные перегруппировки енолятного типа в синтезе пиперидиноновых гетероциклов»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Производные пиперидина, который входит в круг привилегированных скаффолдов в медицинской химии, широко представлены среди природных соединений и синтетических лекарственных препаратов. Разработка методологии синтеза этого важного класса насыщенных азотистых гетероциклических соединений стала темой многочисленных научных исследований. Вместе с тем, многие типы функционально-замещенных пиперидинов пока еще остаются труднодоступными. К ним, в частности, относятся пиперидин-2,4-дионы и их производные, подходы к синтезу которых основаны преимущественно на реакции Дикмана, имеющей ограниченную субстратную специфичность. Отдельной проблемой является асимметрический синтез пиперидин-2,4-дионов, представляющих интерес в контексте изучения фармакологической активности и как платформ для получения энантимерно чистых поли-замещенных пиперидинов. Решению этой проблемы, а именно созданию нового подхода к синтезу замещенных пиперидин-2,4-дионов, а также их 6-амино- и 6-амино-4-тио-производных и посвящена диссертационная работа Тихова Рабдана Магомедовича.

Для решения поставленной задачи автором предложена оригинальная стратегия, основанная на внутримолекулярных енолятных перегруппировках в циклических галометил-замещенных уретанах и их производных. Ранее возможность этой перегруппировки была показана в исследованиях группы Н. Ю. Кузнецова и Ю. Н. Бубнова в ИНЭОС РАН. Автором проведено развитие этого подхода и показана возможность реализации енолятных

перегруппировок в ряду галометил-замещенных иминоуретанов и иминотиоуретанов. Р. М. Тиховым разработан удобный подход к стереоселективному синтезу необходимых предшественников – галоген-замещенных производных уретанов – путем циклизации карбаматов гомоаллиламинов под действием иода или *N*-бромсукцинимиды. Важно отметить, что наличие методов асимметрического синтеза гомоаллиламинов позволяет получать указанные продукты в энантиомерно чистом виде. На следующем этапе, автором выявлены оптимальные условия для реализации перегруппировки галометил-замещенных иминоуретанов и иминотиоуретанов в 6-амино-2,3-дигидропиридин-4-оны и их тио-производные, а также определены границы применимости этого метода. Важным результатом проведенных исследований стал достоверный механизм исследуемых енолятных перегруппировок, предложенный на основе выделения интермедиатов и продуктов побочных превращений, кинетических измерений, а также экспериментов с участием стерически затрудненных субстратов.

Во второй части работы автор сосредоточился на применении развитой им стратегии для синтеза целевых структур, в качестве которых были выбраны адамантил-замещенные производные пиперидина. Целевые продукты интересны как потенциально более активные аналоги противовирусных препаратов Римантадина и Амантадина. Для достижения поставленной цели автором разработан асимметрический и рацемический синтез адамантил-замещенного гомоаллиламина, из которого затем был получен необходимый бромметил-замещенный уретан. Последний был успешно трансформирован в целевой 6-адамантил-замещенный пиперидин-2,4-дион в две стадии с использованием внутримолекулярной енолятной перегруппировки. Полученный пиперидин-2,4-дион может рассматриваться как билдинг-блок для синтеза различных адамантил-замещенных производных пиперидина, что было успешно продемонстрировано автором.

Среди синтезированных энантиомерно чистых адамантильных производных пиперидина были идентифицированы соединения с высоким противовирусным эффектом на римантадин-резистентные штаммы вируса гриппа А (А/Калифорния/7/2009(H1N1)pdm09 и А/ИВ-Оренбург/29-L/2016(H1N1)pdm09)).

Диссертационная работа построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, подробной экспериментальной части, выводов и списка литературы. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют содержанию работы. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Диссертация Р. М. Тихова является целостным и законченным исследованием, отвечающим критериям научной новизны и имеющим практическую ценность для органической и медицинской химии. Результаты работы достойно опубликованы и представлены на нескольких научных конференциях.

По работе имеется несколько замечаний частного характера:

- 1) Литературный обзор к диссертации, по сути, состоит из двух напрямую не связанных частей, одна из которых посвящена енолятным перегруппировкам, а другая – синтезу и биологической активности пиперидин-2,4-дионов. Обе эти части имеют прямое отношение к теме диссертации, но на взгляд оппонента, автор мог ограничиться более подробным рассмотрением только одной из них. В приведенном в диссертации варианте литературный обзор выглядит не логично, например, за разделом “Биологическая активность производных пиперидин-2,4-она” следуют две главы, посвященные енолятным перегруппировкам, а после чего автор снова возвращается к теме пиперидин-2,4-ононов в контексте методов их получения.
- 2) При прочтении диссертации возникает закономерный вопрос – может ли предложенная стратегия на основе енолятных перегруппировок быть использована для получения производных пирролидина исходя из

аллиламинов?

- 3) Не делались ли автором попытки ввести в енолятную перегруппировку шестичленные лактоны, несущие галометильную группу, с получением циклогексан-1,3-дионов?
- 4) Можно ли на основании полученных кинетических данных сделать вывод о скорости-лимитирующей стадии енолятных перегруппировок?
- 5) Экспериментальная часть: в описании соединения **8a** имеется ошибка в брутто-формуле; не указано фазовое состояние индивидуальных стереоизомеров **8e**, а также **8f**; для соединения (*S*)-**12g** не указаны условия проведения анализа ВЭЖХ на хиральной фазе (тип колонки, времена удерживания энантиомеров и тд.); у продукта **34** отсутствует спектр ^{13}C ЯМР. В описании спектров ^{13}C ЯМР нет отнесения сигналов.
- 6) В тексте диссертации имеются ошибки и неточности, которые затрудняют понимание материала, например: во введении отсутствует схема изучаемых в диссертации превращений; процесс, показанный на Схеме 7, не является перегруппировкой Ферье, хотя и протекает по сходному механизму; на стр. 17 приведена ссылка на Схему 7, вместо Схемы 9; на Схеме 54 отсутствует механизм превращения; на Схеме 60 нет реакции Манниха, которой посвящен данный раздел; на стр. 56 приведена ссылка на Схему 35, вместо Схемы 1. В работе также присутствуют неудачные выражения и жаргонизмы, например, “отличные фармакофорные свойства”, “прекрасным выходом”, “развалу соединения”, “ацилированием Вос-ангидридом” и др.

Эти замечания не влияют на общее весьма положительное впечатление от диссертационной работы и не затрагивают основные ее положения и выводы.

Таким образом, диссертация Тихова Рабдана Магомедовича соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия. По актуальности, новизне и значимости полученных результатов, уровню решения научной задачи, практической значимости полученных результатов

диссертационная работа Р. М. Тихова отвечает требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 "О порядке присуждения ученых степеней" (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

Сухоруков А.Ю.

Контактные данные:

Тел.: +7 (499)-135-53-29

E-mail: sukhorukov@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация 02.00.03 – «органическая химия».

Адрес официального места работы: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Подпись Сухорукова А.Ю. удостоверяю

К.х.н., ученый секретарь ученого совета

Института органической химии им. Н.Д. Зелинского

Корнеев И. К.

31 января 2019 г.

