

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»



_____ А.А. Федянин

_____ 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на диссертационную работу Тихова Рабдана Магомедовича на тему «Новые скелетные перегруппировки енолятного типа в синтезе пиперидиновых гетероциклов», предоставленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Цель представленной Р.М. Тиховым диссертационной работы – разработка методов синтеза 6-амино- и 6-амино-4-тио-производных пиперидин-2,4-диона из гомоаллиламинов, исследование новых перегруппировок енолятного типа: енолят- и тиоенолят-карбодимидной, создание на их основе общей методологии конструирования пиперидинового каркаса, а также применение разработанных методов для асимметрического синтеза новых гетероциклических адамантан-содержащих биологически активных веществ.

Актуальность темы исследования обусловлена двумя главными факторами. Во-первых, пиперидины среди прочих гетероциклических соединений составляют наиболее часто используемый фрагмент в структуре лекарственных средств. Карбонильные производные пиперидина - пиперидиноны и пиперидиндионы являются частью углерод-азотного каркаса многих алкалоидов и биологически активных молекул, а использование для направленного синтеза хиральных 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов, имеет отличный синтетический потенциал для модификации различных положений гетероцикла. Во-вторых, существующие методы получения 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов и их имино-аналогов не только достаточно ограничены, но и имеют одинаковую природу. В большинстве известных методов используются карбонильные соединения (эфиры, кетоны), как бы перенося достаточно реакционноспособные карбонильные группы из субстрата в продукт. Поэтому, безусловно, появление принципиально новых стереоселективных методов синтеза 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов и их аналогов синтетически оправдано.

Научная новизна полученных результатов связана с оригинальным направлением, в котором была выполнена диссертационная работа. Фактически, полученные результаты явились следствием дальнейшего развития исследований по синтезу 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов трансформацией гомоаллиламинов через енолят-изоцианатную перегруппировку. В настоящем исследовании, диссертантом разработаны новые методы синтеза 6-*N*-замещенных 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов и их 4-тио-аналогов, ключевой стадией которых являются открытые енолятные перегруппировки 6-метилен-1,3-(ти)оксазинан-2-иминов. Следует отметить, что у учетом разработанного ранее метода синтеза 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов, в ходе работы завершено создание общей методологии конструирования пиперидинов из гомоаллиламинов. Получены экспериментальные данные, подтверждающие механизм перегруппировок: установлен их мономолекулярный порядок и определены величины констант скоростей; выделен продукт распада промежуточного адамантильного енолят-карбодиимида – 1-адамантилкарбодиимид. Автор удалось реализовать диастреоселективное (>99% *de*) аллилирование адамантильных иминов Элмана аллилцинкбромидом и благодаря этому разработать синтез энантимерно чистых (*R*)- и (*S*)-6-(1-адамантил)пиперидин-2,4-дионов и ряда их восстановленных производных из соответствующих гомоаллиламинов. В ходе работы было выяснено, что реакция бромциклокарбамирания *N*-Вос-защищенных адамантильных гомоаллиламинов (по-видимому, не только адамантильных) идет с сохранением *трет*-бутильной группы, которая в основных условиях, по-прежнему, выполняет защитную функцию на стадии дегидрогалогенирования, что позволяет с высоким выходом получать (*S*)- и (*R*)-4-(1-адамантил)-6-метилен-1,3-оксазинан-2-оны. При переходе к слабо кислым условиям (силикагель, уксусная кислота, раствор хлороформа) такая *трет*-бутильная группа очень легко удаляется, в отличие от стандартной Вос-защиты. Важные результаты получены при исследовании противовирусной активности синтезированных гетероциклических производных адамантанов, поскольку выявлены новые соединения достаточно простого строения с высокой активностью по отношению к римантадин-резистентным штаммам вируса гриппа А.

Практическая ценность представленной работы состоит в том, что полученные результаты расширяют синтетические возможности конструирования пиперидинового каркаса и открывают путь к получению энантимерно чистых производных пиперидин-2,4-дионов. Синтезированные и изученные в работе гетероциклические производные адамантана имеют перспективу для дальнейшей разработки в качестве противовирусных препаратов.

Диссертационная работа имеет традиционную структуру: состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 168 страницах, содержит 82 схемы, 7 таблиц, 10 рисунков, 1 график и 188 наименований цитированной литературы.

Во введении автор формулирует цель работы, ее актуальность и практическую значимость.

Обзор литературы состоит из пяти глав. В первой рассмотрена биологическая активность пиперидин-2,4-дионов и их производных, а также алкалоиды, в состав которых входит такой каркас. Во второй обсуждаются енолятные перегруппировки катионного типа (перегруппировки Феррье 1-го и 2-го типа и перегруппировка Петасиса-Феррье), их механизм и возможности в синтезе карбо- и гетероциклических соединений. В третьей главе говорится о енолятных перегруппировках анионного типа, в том числе енолят-изоцианатной, создавшей предпосылки для диссертационной работы автора. Четвертая и пятая главы посвящены традиционным методам синтеза пиперидин-2,4-дионов и их производных – 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов.

Такую систематизацию следует одобрить, поскольку она позволяет отчетливо выявить актуальность проводимых исследований, современное положение развития органической химии в этой области и оценить внесенный вклад в разработку методов получения производных пиперидин-2,4-дионов.

В обсуждении результатов описаны методы получения 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов и их 4-тио-аналогов из доступных гомоаллиламинов с использованием новых енолятных перегруппировок – енолят-карбодиимидной и тиоенолят-карбодиимидной. Автором коротко описывается новый метод получения гомоаллиламинов с использованием комплекса триаллилборана с аммиаком, устойчивого в метанольном растворе аммиака. Им был синтезирован ряд 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-(ти)онов (в том числе одно хиральное соединение) через енолятные перегруппировки, чем была показана широкая применимость открытых перегруппировок. Был выделен 1-адамантилкарбодиимид – продукт распада промежуточного енолят-карбодиимида, что подтверждает механизм перегруппировок, представленный в работе.

В главе 2.2 представлены данные кинетических исследований. Сделан сравнительный анализ скоростей енолятных перегруппировок. Автор показал, что скорость тиоенолят-карбодиимидной перегруппировки выше скорости енолят-карбодиимидной, но в то же время они намного ниже скорости енолят-изоцианатной. Им был установлен мономолекулярный порядок реакции, что также служит подтверждением предложенного механизма.

В главе 2.3 проводится обсуждение структуры 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-тионов и сравнение полученных данных ИК- и ЯМР-спектроскопии и РСА с литературными данными и сделан обоснованный вывод о существовании таких соединений в виде имино-(тио)енолов в цвиттер-ионной форме.

Главы 2.4 и 2.5 доказывают применимость енолятных перегруппировок в синтезе биологически активных молекул. В качестве основы для синтеза использована ранее уже изученная енолят-изоцианатная перегруппировка. В ходе синтеза автор показал, что реакция бромциклокарбамирания проходит с сохранением *трет*-бутильной группы, что позволяет выделять промежуточные еноловые эфиры, получение которых другими

способами проблематично. Осуществлен синтез (*R*)- и (*S*)-6-(1-адамантил)-пиперидин-2,4-дионов и их восстановленных производных и проведено исследование полученных соединений на противовирусную активность. (*R*)- и (*S*)-4-(1-адамантил)-6-метил-1,3-оксазинан-2-оны показали наибольшую активность против римантадин-резистентных штаммов вируса гриппа, что делает их наиболее перспективными для дальнейшего изучения.

По работе могут быть сделаны некоторые замечания, которые не носят принципиального характера, но могут быть предметом для дискуссии и дальнейших исследований. Например, описан недостаточно подробно метод синтеза гомаллиламинов с использованием комплекса триаллилборана с аммиаком; требует пояснения представленный на схеме 10 (стр. 68 диссертации, стр. 10 автореферата) путь образования карбодиимида **21**.

Указанные недостатки не снижают общего положительного впечатления от рецензируемой работы. В целом диссертация Р.М. Тихова представляет собой четко спланированное и успешно реализованное исследование с ярко выраженным потенциалом дальнейшего развития. Работа демонстрирует высокий современный уровень исследования, в котором впервые описаны енолят-карбодиимидные перегруппировки и экспериментально подтвержден механизм таких превращений. Впервые обнаружено, что реакция бромциклокарбамирования идет с сохранением *трет*-бутильной группы. Осуществлен синтез и исследована противовирусная активность энантимерно чистых гетероциклических производных адамантана. Достоверность и тщательный анализ полученных результатов не вызывают сомнений.

Материалы диссертации хорошо представлены научной общественности. Они опубликованы в 5 статьях в ведущих зарубежных журналах и представлены 4 докладами на международных и российских конференциях.

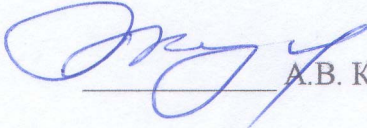
Автореферат полностью отражает содержание диссертации, за исключением части, посвященной изучению строения 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-тионов.

Результаты работы представляют научный интерес и могут быть рекомендованы для использования в исследованиях ряда научных центров: Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургского государственного университета, Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, Института органической химии им. Н.Д. Зелинского и других ведущих научных коллективов, занимающихся синтезом алкалоидов и биологически активных молекул, содержащих фрагмента пиперидина, изучением молекулярных перегруппировок и реакциями аллилборирования. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития органического синтеза и разработки новых противовирусных препаратов.

Таким образом, диссертация Тихова Рабдана Магомедовича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития химических наук, что соответствует требованиям п. 9

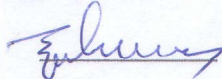
Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней" (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016г. № 335), предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Отзыв подготовил к.х.н., доцент


_____ А.В. Куркин

Отзыв заслушан и утвержден на заседании лаборатории органического синтеза кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, протокол заседания №2 от «21» декабря 2018 г.

Заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, д.х.н., профессор


_____ Е.Р. Милаева

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 3, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза

Телефон: +7 (495) 939-38-64

Электронная почта: kurkin@direction.chem.msu.ru

Секретарь заседания, к.х.н., ассистент


_____ А.С. Павлова

Зам. декана химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова по научной работе, д.х.н., профессор


_____ М.Э. Зверева

