

«УТВЕРЖДАЮ»

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова
академик РАН, профессор


Лунин В.В.
«27» марта 2017 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Диссертация «Синтез бициклических производных пирролидина с применением тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха» выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета.

В период подготовки диссертации соискатель Ратманова Нина Константиновна являлась аспирантом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета.

В 2012 году окончила с отличием Химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности «Химия».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2017 году Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научный руководитель – Куркин Александр Витальевич, к.х.н., доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертационная работа была заслушана на заседании кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

ВЫПИСКА

из протокола № 12 заседания кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» от «13» марта 2017 г.

Присутствовали: академик РАН, профессор Н.С. Зефирова, д.х.н., профессор О.Н. Зефирова, д.х.н., профессор Е.Р. Милаева, д.х.н., профессор Л.Г. Томилова, д.х.н., в.н.с. А.З. Воскобойников, д.х.н., в.н.с. Т.С. Кузнецова, д.х.н., в.н.с. И.В. Перминова, д.х.н., в.н.с. М.В. Проскурнина, д.х.н., н.с. А.Н. Захаров, д.х.н., доцент Е.Б. Аверина, д.х.н., доцент С.С. Мочалов, к.х.н., в.н.с. В.А. Палюлин, к.х.н., с.н.с. В.В. Измер, к.х.н., с.н.с. М.И. Лавров, к.х.н., с.н.с. А.А. Назаров, к.х.н., с.н.с. Е.В. Радченко, к.х.н., с.н.с. К.Н. Седенкова, к.х.н., с.н.с. Н.В. Яшин, к.б.н., с.н.с. Е.В. Харитонашвили, к.х.н., н.с. Ю.А. Грачева, к.х.н., н.с. Д.С. Кононович, к.х.н., н.с. О.В. Михалёв, к.х.н., н.с. Е.В. Нуриева, к.х.н., н.с. Д.В. Уборский, к.х.н., доцент К.В. Кудрявцев, к.х.н., доцент А.В. Куркин, к.х.н., доцент Т.А. Подругина, к.х.н., доцент Е.В. Трофимова, к.х.н., доцент В.Ю. Тюрин, к.х.н., старший преподаватель Н.А. Лозинская, к.х.н., ассистент А.С. Павлова, к.х.н., ассистент М.В. Шувалов, с.н.с. А.И. Константинов, н.с. А.Я. Жеребкер, м.н.с. Т.А. Антоненко, м.н.с. Д.С. Виноградов, м.н.с. А.Б. Воликов, м.н.с. Н.А. Зефирова, м.н.с. Ю.Н. Носова. Всего 39 человек.

Слушали: доклад Ратмановой Нины Константиновны по диссертационной работе на тему «Синтез бициклических производных пирролидина с применением тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

В обсуждении доклада и оценке работы приняли участие 5 человек.

В ходе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие вопросы:

Н.В. Яшин: Каким образом Вы доказывали пространственное строение продукта восстановления кето-группы бициклического *N*-тозилата?

К.Н. Седенкова: Известны ли в литературе случаи применения тандема реакций аза-Коупа и Манниха в синтезе пирролизидиновых и индолизидиновых алкалоидов?

В.Ю. Тюрин: Вы упомянули, что в ходе синтеза гомолога изоретронеканола происходит частичная потеря энантиомерной чистоты. На какой стадии, по Вашему мнению, протекает эпимеризация?

В.А. Палюлин: В ходе доклада Вы сообщили о противовирусной активности синтезированных производных декагидроциклогепта[*b*]пиррола. Было ли известно в литературе о проявлении других видов активности аналогичными структурами?

К.В. Кудрявцев: Пробовали ли Вы применять для катализа реакции аза-Коупа–Манниха в случае лабильных субстратов более мягкие кислоты, например, кислоты Льюиса?

Присутствующие отметили новизну, перспективность и высокий научный уровень проведённых исследований, большой объём полученных экспериментальных результатов и широкое использование современных физико-химических методов анализа.

Актуальность темы.

Синтез малых молекул, проявляющих широкий спектр биологической активности и служащих исходными точками на пути к современным лекарственным препаратам, представляет собой одну из наиболее актуальных задач на стыке фармакологии, медицинской и органической химии. В последние годы в ходе разработки медикаментов повышенное внимание было уделено структурам с высокой долей sp^3 -гибридизованных атомов углерода. Вместе с тем около 60% низкомолекулярных лекарственных препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США), основаны на азотсодержащих гетероциклах, среди которых нередко встречается пирролидиновый фрагмент. Таким образом, синтез новых бициклических производных пирролидина, сопровождающийся изучением их биологических свойств, представляет собой перспективное направление научных исследований.

Диссертационная работа Ратмановой Н.К. посвящена разработке эффективной методологии синтеза насыщенных бициклических производных пирролидина, а именно декагидроциклогепта[*b*]пирролов, пирролизидинов и индолизидинов, в основе которой заложен тандем реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха. В дальнейшем полученные соединения подвергались исследованию противовирусной активности на примере вируса гепатита С.

Личный вклад соискателя состоит в подборе и анализе литературы, постановке промежуточных задач, планировании и проведении синтетических экспериментов, подготовке синтезированных соединений к исследованиям физико-химическими методами анализа и биологическим испытаниям, а также обработке, анализе и интерпретации полученных данных.

Достоверность результатов проведённых исследований не вызывает сомнений. Все новые соединения, полученные в работе, охарактеризованы широким набором современных физико-химических методов анализа, в том числе спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Результаты исследований, опубликованные в международных научных изданиях, получили положительные отзывы рецензентов – специалистов в области органической химии.

Научная новизна и практическая значимость работы.

В диссертационной работе Ратмановой Н.К. разработана методология синтеза нового класса органических соединений – производных 4-оксодекагидроциклогепта[b]пиррол-2-карбоновых кислот. Ключевая стадия последовательности основывалась на тандеме реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха. Предложенный подход характеризовался высокой эффективностью и экспериментальной простотой и строился на использовании доступных реагентов. Вышеперечисленные преимущества позволили в кратчайшие сроки синтезировать библиотеку близких структурных аналогов 4-оксодекагидроциклогепта[b]пиррола, предназначенную для последующих биологических исследований.

Кроме того, в работе Ратмановой Н.К. впервые показана возможность получения аналогов «простых» пирролизидиновых и индолизидиновых алкалоидов с применением тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха. Предложенная стратегия представляет собой редчайший пример формирования таких азабициклических систем по C₍₂₎-C₍₃₎ сочленению.

В ходе биологических испытаний синтезированной Ратмановой Н.К. библиотеки бициклических производных пирролидина были обнаружены соединения-лидеры, проявляющие микромолярную активность в ингибировании репликации вируса гепатита С. Полученные результаты открывают широкие перспективы для дальнейших исследований в сфере разработки новых противовирусных препаратов на основе установленного хемотипа.

Публикации.

Основное содержание работы изложено в 15 печатных работах: 5 статьях в международных рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, и 10 тезисах докладов на российских и международных конференциях. Публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

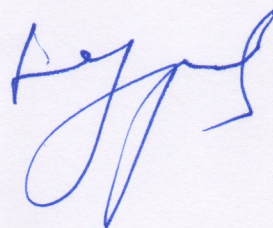
Диссертация является самостоятельной, законченной и оригинальной работой.

Диссертация «Синтез бициклических производных пирролидина с применением тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха» Ратмановой Нины Константиновны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на заседании кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

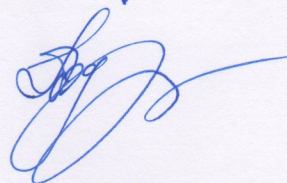
Присутствовало на заседании 39 человек. Результаты голосования: «за» – 39 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел, протокол № 12 от «13» марта 2017 г.

Зав. кафедрой медицинской химии и
тонкого органического синтеза
академик РАН, профессор



Зефирова Н.С.

Учёный секретарь кафедры
к.х.н., доцент



Подругина Т.А.