

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова", д.х.н. Мажуги А.Г. на диссертационную работу Ратмановой Нины Константиновны «Синтез бициклических производных пирролидина с применением тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

**Актуальность работы.** Диссертация Ратмановой Нины Константиновны посвящена разработке стратегии синтеза насыщенных бициклических производных пирролидина, основанной на последовательных реакциях аза-перегруппировки Коупа и Манниха. Это чрезвычайно динамично развивающееся направление тонкого органического синтеза, поскольку позволяет в достаточно небольшое число стадий, из легкодоступного сырья получать потенциально полезные и практически важные гетероциклические соединения различного строения.

Более половины всех применяемых низкомолекулярных терапевтических агентов содержат в своем составе азотсодержащие гетероциклические системы. В последнее время магистральным направлением медицинской химии является исследование насыщенных гетероциклических систем, содержащих большое число  $sp^3$ -гибридизованных атомов углерода и имеющих сходство с природными алкалоидами. Актуальность исследования не вызывает сомнения.

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 292 страницах и включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы, состоящий из 661 ссылки.

Литературный обзор полноценно охватывает последние достижения в области методов получения и химии пирролизидина и индолизидина. Данные соединения широко представлены в виде алкалоидов в цветущих растениях и проявляют широкий спектр фармакологической активности. Автор тщательно систематизирует сведения о методах получения данных классов соединения. Обзор литературы включает анализ более чем 500 источников и несомненно заслуживает отдельной публикации.

В главе "Обсуждение результатов", автором приведены, описаны и систематизированы все полученные знания в ходе выполненной работы, которые включают в себя синтез производных 4-оксодекагидроциклопента[b]пиррола, пирролизидина и индолизидина. На протяжении всей части «Обсуждение результатов» автором описывается непосредственно ключевая стадия диссертационной работы – тандем реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха. Зачастую синтез исходных соединений для данной

последовательности превращений представлял не тривиальную задачу, с которой Нина Константиновна справилась блестяще. Работа демонстрирует, что ее автор, вдумчивый и талантливый экспериментатор, в ряде случаев при столкновении с синтетическими трудностями (например для 3.13а и 3.25; 3.107 и 3.70; 3.124 и 3.125), автор не останавливался, а искал альтернативные пути решения поставленной задачи, тщательно подбирая условия проведения реакций. Для доказательства строения продуктов использовался подход «встречного синтеза» (соединение 3.35).

Наиболее интересными являются разделы, посвященные применяемой в работе методологии построения пирролизидинового и индолизидинового фрагментов – структурных аналогов природных алкалоидов. Автором был предложен экспериментально простой метод синтеза данных производных исходя из коммерчески доступных пролина и пипеколиновой кислоты. Предложенная стратегия синтеза данного класса соединений является новым примером создания бициклической системы, включающая образование цикла по сочленению C(2)-C(3).

Особо хотелось бы отметить арсенал физико-химических методов исследований, применяемых в данной работе – ЯМР спектроскопия, включая разнообразные гетероядерные корреляции, масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК-спектроскопия, поляриметрия, ВЭЖХ с использованием хиральных неподвижных фаз, рентгеноструктурный анализ. Отметим совершенное владение автора методом ЯМР, что в ряде случаев, из-за особенности структуры получаемых соединений не является тривиальной задачей. В экспериментальной части исследования использованы современные методы физико-химического анализа, что полноценно доказывает строение полученных в ходе исследования новых соединений.

Полученные в ходе исследований новые соединения, представляют интерес для медицины в качестве потенциальных терапевтических агентов с противовирусной активностью, что также подтверждает очевидную актуальность и пользу исследования. Факт обнаружения в библиотеке синтезированных соединений молекул, обладающих активностью против вируса гепатита С чрезвычайно важен для дальнейших исследований профиля биологического действия препаратов.

**Научная новизна.** На основе последовательных реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха разработана методология получения нового класса соединений – производных 4-оксодекагидроциклопента[b]пиррол-2-карбоновых кислот. В работе также описаны все предполагаемые механизмы изученных превращений, которые в полной мере согласуются с продуктами реакций.

**Экспериментальная часть** работы выполнена на высоком уровне, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов. Все соединения были получены в

препаративных количествах, их структура и чистота убедительно доказаны при помощи исчерпывающего комплекса физико-химических методов анализа.

**Практическая значимость работы** состоит в разработке новой методологии синтеза аналогов природных алкалоидов пирролизидинового и индолизидинового рядов. Синтезированные соединения представляют интерес для медицинской химии. Обнаружены соединения-лидеры, проявляющие микромолярную активность в ингибировании репликации вируса гепатита С.

Материал защищаемой работы полностью отражен в автореферате и опубликованных статьях. Особое внимание заслуживает количество и качество представленных публикаций (Chem. Eur. J., Eur. J. Med. Chem., Tetrahedron Asymmetry). Оформление работы соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако хотелось бы отметить следующее:

1. В ряде случаев продукты реакций выделены с невысокими выходами (Схема 3.15). В работе не представлены данные о составе получаемых смесей: неполная конверсия, побочные продукты, осмоление или др.

2. В работе указано, что соединение 3.13a легко эимеризуется, возможно это общая тенденция для такого класса соединения, однако хотелось бы уточнить причину легкости процесса.

3. В отличие от цис-сочлененных кислот 3.40a,b – единственных продуктов реакций, для реакции соединения 3.27 наблюдали образование смеси цис- и транс-сочлененных соединений. Было бы интересно привести причину или предположения для объяснения такого процесса.

4. В работе нет объяснения выбора в качестве кислоты соединения CSA (камфорсульфоновая кислота).

5. Интересен факт разной реакционной способности соединений 3.119 и 3.124 в реакции с  $\text{CH}_2\text{O}$ . Данное наблюдение требует объяснения.

6. Иногда в работе встречаются жаргонные выражения, как например, «N-тозилный продукт», «эрозия стереоцентра» и др.

Необходимо отметить, что замечания носят лишь частный характер и нисколько не умаляют общих достоинств данной работы.

С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г.Москва), Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН (г. Москва), Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск).

Диссертационная работа Ратмановой Н.К. является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных физико-химических методов анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автореферат полноценно отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 15 печатных работах, в том числе 5 научных статьях в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям и отвечает критериям, установленным в п. 2 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова», утвержденного Ректором Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова 27 октября 2016 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ратманова Нина Константиновна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

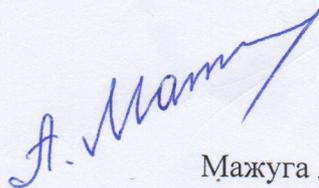
доктор химических наук

по специальности

02.00.03 – органическая химия,

02.00.10 – биоорганическая химия,

доцент



Мажуга Александр Георгиевич

Наименование организации:

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

Должность:

профессор кафедры органической химии Химического факультета

Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3.

Телефон: +7(495) 939-40-20

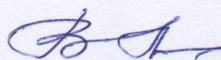
Адрес электронной почты: majouga@org.chem.msu.ru, alexander.majouga@gmail.com

Подпись заверяю,

декан Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

академик РАН, профессор



Лунин В.В.