

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу «Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов цефалотаксина и гиппоказина», представленную Кузнецовым Николаем Юрьевичем на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 (органическая химия)

Актуальность темы исследований

Синтез природных соединений, лекарственных и биологически активных веществ является одной из наиболее активно развивающихся и востребованных областей органической химии, поэтому вопросы развития методов синтеза, а также прогнозирования и предсказания их свойств исключительно важны. Пиперидиновые производные представляют собой, по сути, так-называемые соединения-платформы, на базе которых может быть создано обширное семейство самых разнообразных лекарственных препаратов против диабета, болезней Паркинсона, Альцгеймера и др. Поэтому актуальность темы рассматриваемой диссертации не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Особенности структуры гетероциклов пиперидинового ряда обуславливают их огромный потенциал использования в синтезе природных и лекарственных веществ. В то же время функционализированные би- и полициклические производные пиперидина изучены недостаточно полно, как в плане разработки наиболее эффективных методов их синтеза, так и изучения свойств и областей применения. В представленной диссертации эти вопросы детально исследованы. Следует отметить, что успешное их решение даёт возможность существенного продвижения в реализации стратегии инновационного развития, а также способствует реализации приоритетных направлений научно-технологического развития Российской Федерации: по переходу к высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов, и переходу к высокопродуктивному и экологически чистому агро- и аквахозяйству.

В диссертации особое внимание уделено разработке новых методов стереоселективного синтеза фармакологически значимых пиперидиновых гетероциклов из гомоаллиламинов, получаемых аллилборированием. Создана простая и эффективная стратегия синтеза би- и трициклических пиперидиновых систем на основе комбинации реакций аллилборирования и внутримолекулярного метатезиса. Открыт новый класс аллилборирующих реагентов, сочетающих в себе высокую реакционную активность, толерантность по отношению к функциональным группам и устойчивость к атмосфере

воздуха. Предложен и реализован подход к синтезу энантиомерно чистых гетероциклических производных адамантана, обладающих противовирусной активностью в отношении римантидин-резистентных штаммов вируса гриппа А. Осуществлены альтернативные варианты полного синтеза алкалоида (\pm)-цефалотаксина – одного из компонентов лекарства от лейкемии, защитного алкалоида «божьих коровок» (\pm)-гиппказина, эпи-гипподамина. Разработаны методы синтеза серии дихлорацетильных производных из гомоаллиламинов – перспективных биологически активных веществ для сельского хозяйства.

Представленная работа отражает объёмный цикл исследований, выполнена в тренде развития металлокомплексного катализа и тенденций современного органического синтеза.

С использованием комплекса современных методов анализа (хромато-масс-спектрометрия, масс-спектрометрия высокого разрешения, мультаядерная ЯМР-спектроскопия в том числе двухмерная, рентгеноструктурный анализ и др.) исследованы физико-химические свойства и изучена биологическая активность синтезированных соединений.

Практическая ценность работы заключается в разработке рекомендаций по синтезу и применению ряда функционализированных моно-, би- и полициклических производных пиперидина. Особенно важным является их потенциальное применение в инновационных отраслях науки и техники, в частности в качестве противораковых препаратов (6-замещенные пиперидин-2,4-дионы), компонентов лекарств от хронической миелоидной лейкемии (цефалотаксин), противогриппозных лекарств (1,3-оксазинановые и пиперидиновые проивзодные адамантана).

Показано, что дихлорацетильные производные гомоаллиламинов являются эффективными стимуляторами роста растений (увеличение длины ростков до 44%, корешков до 104%).

Разработаны доступные, активные, устойчивые и безопасные аллилборирующие реагенты на основе аддуктов аллилборанов с аминами, представляющие интерес не только для задач тонкого органического синтеза, но и для синтеза высокомолекулярных соединений.

Оценка содержания и структуры диссертации

Структура диссертации является классической. Диссертация изложена на 371 странице машинописного текста и состоит из общей характеристики диссертационного исследования (введение), литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, благодарности, выводов, списка цитируемой литературы (427

ссылки) и авторских публикаций (22 ссылки, среди которых 1 патент). Материал включает 27 таблиц, 145 схем и 46 рисунков.

Во **введении** описана актуальность темы, цели работы, а также научная новизна и практическая значимость. Целями исследования поставлены: обеспечение эффективных и простых путей трансформации гомоаллиламинов, получаемых аллилборированием, в соединения с ценными свойствами, и интегрирование химии высокоактивных аллильных триорганоборанов в современную тенденцию развития селективного и безопасного органического синтеза. При выборе процессов и объектов исследования учитывались следующие основные факторы: 1. потенциал аллилборирования кратных CN-связей; 2. перспективность реакции Ru-катализируемого метатезиса диенов для формирования гетероциклических систем; 3. необходимость создания простых, стабильных и активных аллилборирующих систем.

Во **второй части** (литературный обзор) рассмотрены основные подходы, которые далее были использованы в работе: рутений-катализируемый внутримолекулярный метатезис алкенов и его применение в синтезе азабициклов, синтез и свойства цефалотаксина, а также алкалоидов «божьей коровки». Обзор, написанный ясным хорошим языком, дает полное представление об имеющейся в настоящее время информации по перечисленным проблемам.

Третья часть посвящена описанию результатов диссертационной работы. В этом разделе представлены результаты по получению биологически-активных и лекарственных препаратов посредством комбинации аллилборирования и метатезиса. В частности предложена методология синтеза биологически-активных, лекарственных препаратов и алакалоидов с помощью комбинированного подхода, включающего использование аллилборирования и метатезиса. Детально описаны разработанные подходы к получению и использованию аминных аддуктов аллильных триорганоборанов как аллилборирующих реагентов для получения гомоаллиламинов. Продемонстрирована противовирусная активность синтезированных 1,3-оксазинановых и пиперидиновых производных адамантана и наличие биологической активности N-дихлорацетильных производных гомоаллиламинов при проращивании семян кукурузы.

Четвёртая глава представляет собой экспериментальную часть, в которой приведены методики синтеза соединений, данные их анализа физико-химическими методами и другие экспериментальные данные.

Содержательная часть диссертации завершается выводами.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научных изданиях. Основное содержание работ отражено в авторских публикациях. По

материалам диссертации опубликовано 22 научных работ в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ, получен 1 патент РФ. Опубликованные работы и автореферат диссертации в полной мере отражают содержание и выводы диссертационной работы. Выводы диссертации обоснованы соответствующим экспериментальным материалом и не вызывают сомнений.

По диссертационной работе имеются следующие **замечания**:

1. При синтезе многих соединений в диссертации используется реакция внутримолекулярного метатезиса соответствующих диенов. Если выбор катализаторов автор аргументировано обосновывает, то загрузки катализатора никак не прокомментированы в работе. В большинстве случаев автором использованы довольно большие загрузки для реакции метатезиса – от нескольких мольных процентов до 10 мольных процентов и более в отдельных случаях. Пробовал ли автор оптимизировать условия реакции с целью снижения загрузок катализаторов?
2. Отдельным вопросом является содержание рутения в выделенных соединениях. Часть соединений очищалась колоночной хроматографией, но в некоторых случаях не удается полностью очиститься даже этим методом от использованного катализатора. Оценивалось ли остаточное содержание рутения в продуктах? Это довольно важный параметр при изучении биологической активности.
3. В работе получен ряд оптически чистых соединений, однако практически не встречаются данные по анализу их энантиомерной чистоты.
4. Изучение биологической активности амидов при проращивании семян кукурузы проводилось путем нанесения спиртовых растворов соответствующих соединений относительно контрольного эксперимента, проведенного в дистиллированной воде. Могло ли наличие спирта оказать какой-то дополнительный эффект на полученные результаты по стимулированию проращивания семян кукурузы?

Приведенные замечания не снижают ценности и значимости диссертационного исследования и не влияют на общее положительное впечатление от работы. По объему представленного материала, уровню обсуждения, подходам к исследованию, диссертация отвечает всем квалификационным требованиям.

Заключение

Диссертационная работа Кузнецова Н.Ю. «Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов цефалотаксина и гиппоказина» по объему, научной

новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов полностью удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335)) и содержит научно обоснованные химические и технологические решения в области разработки методов синтеза ценных гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов и создания на их основе новых высокоэффективных биологически-активных препаратов и лекарств, а ее автор Кузнецов Николай Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук, заведующий лабораторией кремнийорганических и углеводородных циклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН

Бермешев Максим Владимирович
«30» сентября 2019 г.

Подпись доктора химических наук, заведующего лабораторией Максима Владимировича Бермешева заверяю,

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН,

к.х.н.

Ю.В. Костина

Адрес: 119991, Россия, Москва, Ленинский проспект, 29, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН.

Тел.: 8(495)647-59-27 доб. 3-01.

e-mail: bmv@ips.ac.ru

