

## ОТЗЫВ

официального оппонента ВАЦАДЗЕ Сергея Зурабовича  
на диссертационную работу КУЗНЕЦОВА Николая Юрьевича  
«Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда  
с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов цефалотаксина и  
гиппоказина», представленную на соискание ученой степени доктора химических  
наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Представленная к рассмотрению диссертационная работа посвящена разработке методов синтеза производных пиперидина, которые являются ключевым структурным фрагментом большого числа природных и лекарственных веществ. Такое широкое распространение пиперидинового каркаса объясняется, с одной стороны, наличием третичного (реже вторичного) высокоосновного атома азота, способного протонироваться при биологических значениях  $pH$  и образовывать водородные связи с фрагментами ферментов и других молекул. С другой стороны, наличие шестичленного азациклогексанового кольца предполагает возможности использование конформационных особенностей этой системы. Особый интерес и важность представляет вопрос синтеза функционализированных пиперидинов, в том числе, имеющих би- и полициклическое строение. Традиционные подходы к синтезу пиперидинов основаны на реакции Манниха (и иные реакции конденсации) и на гидрировании соответственно замещенных пиридинов. Оба подхода обладают известными недостатками. В то же время, одним из наиболее востребованных и универсальных современных методов формирования карбо/гетероциклических систем является реакция металл-катализируемого метатезиса диенов с замыканием цикла. Очевидно, что эффективность применения этого метода определяется строением исходных диеновых молекул, а именно - пространственным расположением участвующих  $C=C$  связей, наличием функциональных групп и т.д. Поэтому практической ценностью обладает именно комбинация в синтетической цепочке методов получения подходящих диеновых систем и их последующей метатезисной циклизации.

Благодаря реакциям аллилборирования соединений с кратными  $CN$ -связями, а также амидов и лактамов, разработанным в школе академика Ю.Н. Бубнова, триаллильными органоборанами был получен целый спектр моно- и

диаллилированных соединений – производных гомоаллиламинов, которые оказались отличным материалом для метатезисных превращений в би- и трициклические пиперидиновые производные, включая алкалоиды цефалотаксин и гиппоказин. Более того, гомоаллиламинный фрагмент, состоящий из 4-х членной углеродной цепочки и аминогруппы является отличной основой для создания гетероциклов.

Несмотря на большие возможности использования аллильных триорганоборанов в синтезе гомоаллиламинов, химические свойства органоборанов накладывают серьезные ограничения как в выборе субстратов, так и условий проведения реакций. Аллильные триорганобораны крайне реакционноспособны – чувствительны к кислороду (самовоспламеняются на воздухе), воде, спиртам, поэтому работать с ними можно только в атмосфере очищенных инертных газов. Аллилбораны несовместимы с большинством важных функциональных групп, содержащих кратные связи C=C, C=O, C≡N и др., так как эти группы подвергаются аллилборированию. Более того, аллильные органобораны нельзя использовать в каталитических превращениях, поскольку прямые реакции аллилборирования протекают быстрее возможных каталитических процессов. Таким образом, поиск новых эффективных синтетических аналогов триаллилборанов следует признать важной научной задачей.

На основании проведенного краткого анализа достижений и перспектив в области синтеза пиперидиновых производных с использованием аллилборанов, представленную на рассмотрение оппонента диссертацию следует считать **актуальной** для органического синтеза и получения практически важных соединений.

Рецензируемая диссертация состоит из введения (общей характеристики диссертационного исследования), обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, благодарностей, основных результатов и выводов, списка цитируемой литературы и статей опубликованных по теме диссертации. Работа изложена на 371 странице, содержит 27 таблиц, 145 схем и 46 рисунков. Список цитируемой литературы насчитывает 427 наименований.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, показана научная новизна и практическая значимость, представлены

личный вклад автора, данные об апробации работы, публикациях и структуре диссертации, основные выносимые на защиту положения.

Литературный обзор работы (Глава 2) посвящен рутений-катализируемому метатезису алкенов и его применению в синтезе мостиковых и спиранных азабициклов, составляющих основу множества биологически активных молекул природных соединений и лекарственных веществ. В этой части обзора доступно изложены не только основы процессов метатезиса, но и приведены практические рекомендации успешного проведения метатезиса. Данный выбор полностью обоснован проблематикой работы. Два отдельных раздела обзора посвящены синтезам природных соединений – алкалоиду цефалотаксину и азафеналеновым алкалоидам «божьей коровки». В систематизированной литературе по синтезу цефалотаксина проанализированы все достижения связанные с ключевой стадией – сборкой азаспиранового фрагмента. Что касается методов синтеза азафеналеновых алкалоидов, являющихся главной частью химической защиты «божьих коровок», то в обзоре рассмотрены все современные подходы к этим природным системам. Таким образом, литературные данные позволяют ясно понять и оценить все преимущества разработанных в диссертационной работе методов синтеза природных молекул.

На основании проведенного автором анализа литературы и на базе богатого синтетического и теоретического задела лаборатории, где он работает, цели работы им сформулированы следующим образом: 1. обеспечить эффективные и простые пути трансформации гомоаллиламинов, получаемых аллилборированием, в соединения с ценными свойствами; 2. интегрировать химию высокоактивных аллильных триорганоборанов в современную тенденцию развития селективного и безопасного органического синтеза.

Для достижения поставленных целей были сформулированы и решены следующие конкретные задачи:

- используя комбинацию реакций аллилборирования и внутримолекулярного метатезиса создать эффективные пути синтеза различных би- и трициклических пиперидиновых систем, включая мостиковые и спиранные азабициклы;
- разработать методологию трансформации гомоаллиламинов в легко функционализируемые пиперидиновые гетероциклы;
- создать новые аллилборирующие реагенты, сочетающие высокую активность

и атомную экономичность аллильных триорганоборанов с безопасностью, стабильностью и селективностью малоактивных производных аллилбороновых кислот.

В главе 3 (Обсуждение результатов) автор в шести разделах последовательно изложил суть проделанной работы: 1) изучение трансформации ароматических азаетероциклов в мостиковые азабициклы посредством комбинации аллилборирования и метатезиса; 2) применение комбинацию реакций аллилборирования-метатезиса к синтезу азафеналенового каркаса и алкалоида «божьей коровки» гиппоказина; 3) разработка стратегии аллилборирования-метатезиса в синтезе азаспирановых соединений и алкалоида цефалотаксина; 4) открытие новых методов превращения гомоаллиламинов в кето-производные пиперидинов; 5) применение аддуктов аллильных триорганоборанов с аминами как новое поколение аллилборирующих реагентов для синтеза гомоаллиламинов; 6) синтез и изучение новых регуляторов роста кукурузы на основе N-дихлорацетильных производных гомоаллиламинов.

В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Кузнецова Н.Ю. можно однозначно заявить, что поставленные **задачи** полностью **выполнены**. Автору удалось осуществить все запланированные превращения и иные идеи и получить ряд важных и перспективных результатов. На основании изучения **Обсуждения результатов**, можно сделать вывод о том, что автором получены следующие принципиальные оригинальные результаты:

- открыт новый класс эффективных аллилборирующих реагентов – аминных аддуктов аллильных триорганоборанов, объединяющих преимущества двух классов органических производных бора: свободных аллилборанов с их атомной экономичностью и выдающейся реакционной способностью, а также наиболее популярных производных аллилбороновых кислот с их высокой устойчивостью к воде, спиртам, кислороду воздуха, совместимостью с функциональными группами субстратов, возможностью использования в металлокатализируемых реакциях. Уникальные свойства, безопасность в обращении и простота синтеза предложенных реагентов открывают большие возможности для их использования в лаборатории и индустрии, в том числе, в ранее недоступных для свободных аллилборанов условиях химического

синтеза. Таким образом, заложена основа для развития нового направления в химии аллилборанов;

- создана новая общая методология стереоселективного синтеза фармакологически значимых пиперидиновых гетероциклов (6-замещенных пиперидин-2,4-дионов, 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов и 4-тионо-аналогов) из гомоаллиламинов, основанная на открытых в работе енолятных перегруппировках анионного типа (енолят-изоцианатной, енолят-карбодиимидной и тиоенолят-карбодиимидной). Получены доказательства предложенного механизма перегруппировок: установлен мономолекулярный порядок реакций, определены скорости перегруппировок, выделен N-(1-адамантил)карбодиимид – продукт распада промежуточной енолят-карбодиимидной частицы;
- разработан метод синтеза энантиомерно чистых гетероциклических производных адамантана (1,3-оксазинаны и пиперидиновые производные), обладающих высокой противовирусной активностью в отношении римантадин-резистентных штаммов вируса гриппа А;
- разработан эффективный метод синтеза спиро-β-аминоспиртов аллильного типа десимметризацией азаспиро[n.4]алкенов и на его основе осуществлен полный синтез алкалоида (±)-цефалотаксина – главной компоненты лекарства от хронической миелоидной лейкемии – алкалоида гомохаррингтонина;
- предложена новая стратегия стереоселективного конструирования окта- и пергидро[9b]азафеналеновых систем, основанная на комбинации реакций восстановительного *транс*-аллилборирования пиридинов, внутримолекулярного каталитического аллильного аминирования и Ru-катализируемого метатезиса. Реализован полный синтез защитного алкалоида «божьих коровок» (±)-гиппоказина, а также *эпи*-гипподамина;
- разработан эффективный метод построения мостиковых азабициклов с различными размерами обоих циклов, включая макробициклические производные, из доступных ароматических азаетероциклов с использованием стратегии аллилборирования-внутримолекулярного метатезиса;
- получены новые дихлорацетильные производные из гомоаллиламинов, обладающие высокой ростостимулирующей активностью в отношении прорастающих семян кукурузы.

Отдельно хотел бы отметить важнейшую роль стереоэлектронных факторов,

которая была сыграна при проведении реакций внутримолекулярной циклизации. В частности, показана решающая роль защитной ацильной группы при атоме азота, выполняющей двойную функцию: подавление нуклеофильных свойств аминогруппы и обеспечение оптимальной конформации молекулы с аксиально-расположенными заместителями за счет 1,3-аллильного взаимодействия (так называемый “1,3А- strain”).

Также одним из важнейших достижений работы следует считать найденную автором *анионную* енолят-изоцианатную перегруппировку. И, конечно же, выше всяких похвал разработанный принципиально новый эффективный метод синтеза хиральных 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов.

Не могу также не отметить удивительное совпадение результатов квантово-химических расчетов с результатами эксперимента – речь идет об исследовании *транс-цис*-изомеризации.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 1 обзоре, 20 статьях опубликованных в журналах из перечня научных изданий ВАК РФ и 1 патенте РФ. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

При тщательном анализе работы появилось некоторое количество вопросов и замечаний, которые, надеюсь, станут основой плодотворной дискуссии:

- *введение, постановка задачи*: автор пишет, обосновывая необходимость получения пространственно организованных диенов: “Эффективность применения этого метода решающим образом зависит от строения исходных диеновых молекул”; очевидно, такая фраза является слишком общей и неконкретной и может быть применена ко многим другим системам;
- *формулировка целей и задач, выводы*: по мнению оппонента, такие формулировки целей работы как “Обеспечить простые и эффективные пути...” и “Интегрировать химию высокоактивных аллильных триорганоборанов в современную тенденцию развития...” выглядят не вполне конкретно – выполнение таких целей сложно описать в выводах; для оценки выполнения таких целей лучше всего подходит вывод № 6, который как раз по сути формулирует разработанную автором ключевую стратегию данной диссертации – его стоило поставить первым выводом;

- *автореферат*: было бы правильно во всех местах, где автор ссылается на ранее проделанную в лаборатории работу и, вообще, на литературу, привести соответствующие ссылки;
- *автореферат*: автор пишет на стр. 39: "Фактически нами обнаружена новая фармакофорная группировка" – не имея ничего против полученных обнадеживающих результатов, не могу не вступить в полемику относительно грамотного применения термина "фармакофор" – согласно общепринятому определению, это "набор пространственных и электронных признаков, необходимых для обеспечения оптимальных супрамолекулярных взаимодействий с определённой биологической мишенью, которые могут вызывать (или блокировать) её биологический ответ" – в данном случае мы не знаем ничего о мишени; возможно, на основе полученных впервые автором данных, в совокупности с уже имеющимися, удастся в этом вопросе продвинуться – в этом случае не исключено, что мы присутствуем действительно при формировании нового фармакофора;
- *обсуждение результатов*: возможно ли получить независимым путем молекулы типа **5a** и затем изучить их превращения в условиях *транс-цис-изомеризации*?
- *обсуждение результатов*: автор пишет, что не удалось осуществить превращение **5k** в трицикл, однако, отсутствуют описания этих попыток;
- *редакторские замечания*: "Среди имеющихся методов сборки трициклического каркаса азафеналеновых производных, наш метод синтеза отличается коренным образом"; "который отделяли хроматографией"; "электронооттягивающие группы"; в табл. 2 отсутствует единицы измерения; не могу не отметить некоторое пренебрежение запятыми автором; на Рис. 1 (данные РСА для **4f**) вместо метиленовых изображены метильные группы, вероятно, это результат разупорядоченности.

Указанные вопросы и замечания не снижают общей высокой оценки проделанного автором труда. В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Кузнецова Н.Ю. можно заявить, что **цели работы достигнуты**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа «Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов цефалотаксина и гиппоказина» представляет собой научно-квалификационную работу, которая по уровню проведенных исследований, актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений и выводов удовлетворяет всем требованиям установленным пунктами 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а ее автор, Кузнецов Николай Юрьевич, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

**Официальный оппонент:**

доктор химических наук,  
профессор по специальности 02.00.03 – органическая химия,  
профессор кафедры органической химии  
Химического факультета МГУ, профессор РАН  
Вацадзе Сергей Зурабович

Подпись Вацадзе С.З. удостоверяю:  
и.о. декана Химического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова,  
член-корреспондент РАН, профессор  
Калмыков Степан Николаевич



Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,  
г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3  
Наименование организации:  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,  
Химический факультет  
Телефон: +7-495-939-3571  
Адрес электронной почты: [szv@org.chem.msu.ru](mailto:szv@org.chem.msu.ru)

«27» сентября 2019 г.