

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

КУЗНЕЦОВА НИКОЛАЯ ЮРЬЕВИЧА

«Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов
пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов.
Полный синтез алкалоидов *цефалотаксина* и *гиппоказина*»

Работа Кузнецова Н.Ю. выполнена в одной из наиболее интересных и сложных областей органической химии, а именно, в области создания гетероциклических соединений пиперидинового ряда, которые широко представлены как среди природных биологически-активных соединений, так и среди синтетических лекарственных соединений. Для получения этих важных производных разработано множество методов, однако синтез сложных пиперидинов, содержащих в структуре функциональные группы, в частности, имеющих би- и полициклическое строение, остается актуальной проблемой. Для создания таких соединений в данной работе успешно применены методы элементоорганической химии – химии бора.

В работе было поставлено две цели: поиск эффективных и простых путей трансформации гомоаллиламинов, получаемых аллилборированием, в соединения с ценными свойствами, и интеграция химии высокоактивных аллильных триорганоборанов в современную тенденцию развития селективного и безопасного синтеза. Для достижения поставленных целей автору необходимо было решить целый ряд конкретных синтетических задач. 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 аллиловых кислот.

Следует сказать, что автором успешно были решены все поставленные задачи. Разработана простая и эффективная методология получения мостиковых азабициклических соединений посредством комбинации реакций *транс*-диаллилборирования ароматических азаетероциклов, *транс/цис*-изомеризации и Ru-катализируемого внутримолекулярного метатезиса *цис*- α, α' -диаллилированных азаетероциклов. С использованием квантово-химических расчетов изучен механизм

транс/цис-изомеризации α, α' -диаллилированных гетероциклов и разработана модель, позволяющая количественно прогнозировать изомерный состав продуктов. Предложен и реализован полный синтез алкалоида «божьей коровки» *гиппоказина*, а также *эпигипподамина*. Разработан оригинальный метод десимметризации 1-азабициклов[п.4]алкенов через их трансформацию в трициклические бромциклокарбаматы и далее в диастериомерно чистые спиро- β -аминоспирты. С помощью разработанного метода был осуществлен полный синтез алкалоида *цефалотаксина*, а также *эпипинидинона*. В результате исследования реакции дегидрирования NH-содержащих бромкарбаматов автором открыты новые анионные перегруппировки енолятного типа и создана методология синтеза пиперидиновых гетероциклов. Автором открыты совершенно новые свойства аминных аддуктов аллильных триорганоборанов, сочетающих реакционную способность свободных аллильных триорганоборанов со стабильностью и селективностью аллилборанатов.

Автором выполнено большое по объему и сложности исследование в области органической химии, исследованы десятки реакций, получены и охарактеризованы сотни соединений; создана общая методология синтеза пиперидиновых гетероциклов; разработаны методы синтеза спиро- β -аминоспиртов и алкалоида *цефалотаксина*, способы получения мостиковых азабициклов и трициклических *9b*-азафеноленовых систем; наконец, открыты новые аллилборирующие реагенты на основе аминных аддуктов аллильных триорганоборанов. К заслуге автора также можно отнести и то, что с применением разработанных методов получено несколько серий новых биологически активных соединений, в частности, дихлорацетильные производные гомоаллиламинов показали в испытаниях высокую активность в качестве протравителей семян растений, а производные адамантана продемонстрировали противовирусную активность, причем адамантильные 1,3-оксазинаны оказались способны подавлять римантадин-резистентные штаммы вируса гриппа А. Автором обнаружена новая фармакофорная группировка, способная придавать соединениям высокую противовирусную активность. Разработанные Кузнецовым Н.Ю. методы и реакции, а также обнаруженные новые структурные группировки, ключевые для биологически активных соединений, дают возможность получения новых медицинских и сельскохозяйственных препаратов. Выводы адекватно отражают существо проделанной работы.

Основные результаты диссертации опубликованы в 21 научной статье и патенте, а также неоднократно докладывались на российских и международных конференциях.

Автореферат диссертации исключительно наглядно проиллюстрирован.

