

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кузнецова Николая Юрьевича «Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов *цефалотаксина* и *гиппоказина*», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Пиперидиновый цикл является структурным фрагментом ряда алкалоидов и множества химиотерапевтических средств, обладающих анальгезирующей, гипотензивной, антипаркинсонической и антираковой активностью. Несмотря на то, что методы получения этого класса соединений широко представлены в литературе, синтез функционализированных пиперидинов и их производных остается актуальной и важной задачей.

В работе разработано новое научное направление в области синтеза моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда на основе аллильных боранов и продемонстрирован его большой потенциал на примерах получения практически важных алкалоидов ( $\pm$ )-*цефалотаксина* и ( $\pm$ )-*гиппоказина*, а также энантиомерно чистых гетероциклических производных адамантана, обладающих высокой противовирусной активностью.

В рамках стратегии аллилборирования-метатезиса созданы новые методы направленного синтеза полифункциональных азотистых гетероциклов различного строения, представляющих интерес в качестве синтонов в органическом синтезе, а также биологически активных веществ широкого спектра действия. В отличие от известных способов получения данных соединений, предложенные пути синтеза выгодно отличаются простотой и эффективностью, а также доступностью используемых реагентов.

На основе реакций диаллилборирования ароматических азагетероциклов и Ru-катализируемого внутримолекулярного метатезиса *цис- $\alpha,\alpha'$ -диаллилированных азагетероциклов* разработана эффективная методология получения мостиковых би- и трициклических азасоединений, преимуществом которой является возможность сохранения таких функциональных групп как винилэфирная и винилбромидная.

Предложен удобный способ селективного превращения  $\alpha$ -аллилпиперидинов в соответствующие ацетонильные производные и алкалоид ( $\pm$ )-6-эпипинидион, в ходе которого в реакцию вступает только одна гомоаллиламинная связь C=C.

Заслуживает внимания новый путь конструирования трициклического скелета труднодоступных окта- и пергидро[9b]азафеналеновых систем с общим выходом 8.2% за 10 стадий.

На основе разработанного автором метода десимметризации 1-азаспиробицикло[n.4]алкенов через их трансформацию в трициклические бромциклокарбаматы создана новая схема получения диастереомерно чистых спиро- $\beta$ -аминоспиртов, которые являются ценными реагентами в синтезе природных соединений спиранового строения.

Интересна, обнаруженная автором - неизвестная ранее анионная енолят-изоцианатная перегруппировка, протекающая при взаимодействии бромуретанов с *t*BuOK с образованием 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов. Экспериментально установлен мономолекулярный характер перегруппировки, для которой характерна высокая скорость – константа скорости  $k = 2.85 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$  при  $-50 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Открыт новый класс высоко реакционноспособных аллилборирующих реагентов – аминных аддуктов аллильных триорганоборанов, которые обладают устойчивостью к воде, спиртам, кислороду и совместимостью с функциональными группами различных субстратов.

Выявлена новая фармакофорная адамантил-1,3-оксазинановая группа, которая обуславливает высокую противовирусную активность гетероциклических производных адамантана.

Отдельно следует отметить, реализованные на практике новые полные синтезы алкалоида ( $\pm$ )-цефалотаксина – главной компоненты лекарства от хронической миелоидной лейкемии и защитного алкалоида «божьих коровок» ( $\pm$ )-гиппоказина.

Представленный научный труд представляет законченное систематическое изящное исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Полученные автором результаты вносят существенный вклад в синтетическую органическую химию, углубляют наши познания в химии аллильных боранов и фармакологически значимых пиперидиновых гетероциклов (мостиковых азабициклических соединений, 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов, 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов и т.д.) и открывают новые пути их синтеза. В работе отсутствуют принципиальные ошибки и недостатки, снижающие ее научный уровень, ценность и значимость.

Основные научные положения и выводы диссертации обоснованы, достоверны и опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК.

Диссертационная работа «Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов *цефалотаксина* и *гиппоказина*» отвечает паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Кузнецов Николай Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук,  
02.00.03-органическая химия,  
профессор,  
заведующий лабораторией  
биоорганической химии и катализа  
Уфимского Института химии – обособленного  
структурного подразделения Федерального  
государственного бюджетного научного  
учреждения Уфимского федерального  
исследовательского центра  
Российской академии наук  
19 сентября 2019 г.  
450054, Уфа, проспект Октября, 69  
Телефон: +7-347-235-5677  
e-mail: dokichev@anrb.ru

В.А. Докичев

Подпись д.х.н., профессора В.А. Докичева  
заверяю:  
Ученый секретарь УФИХ УФИЦ РАН,  
д.х.н., профессор



Ф.А. Гималова