



20 июня 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова»
Российской академии наук (ИИЭОС РАН)

Диссертационная работа Кузнецова Николая Юрьевича «Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов цефалотаксина и гиппоказина» выполнена в ИИЭОС РАН. В период подготовки диссертации соискатель Кузнецов Н.Ю. работал в должности старшего научного сотрудника сначала в лаборатории Алифатических борорганических соединений, а затем в лаборатории Стереохимии металлоорганических соединений.

В 1995 году Кузнецов Н.Ю. с отличием окончил Калининградский государственный университет с присвоением квалификации «химик, учитель химии». В том же году поступил в аспирантуру ИИЭОС РАН и в 1999 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Механизм и стереохимия промотируемого $\text{Fe}(\text{CO})_5$ и кислотами Льюиса гомолитического присоединения алкилгалогенидов к кратным связям» по специальности 02.00.03 – органическая химия. Сразу после защиты диссертации поехал на научную стажировку в университет г. Фрибурга (Швейцария) и, получив необходимый опыт, в 2001 году вернулся в ИИЭОС РАН.

Научный консультант диссертационной работы:

Бубнов Юрий Николаевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, доктор химических наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории Алифатических борорганических соединений.

В ходе обсуждения доложенных результатов диссертационного исследования были заданы следующие вопросы:

- д.х.н. Перекалин Д.С.: Наиболее доступными соединениями близкими к вашему методу являются аллиламины. Будут ли образовываться из Бок-аллиламина такие же продукты?

- д.х.н. Осипов С.Н.: Меня интересуют условия изомеризации диаллилированных тетрагидропиридинов и какой выход *цис*-изомеров?

- д.х.н. Колдобский А.Б.: У меня вопрос по механизму взаимодействия амиачного аддукта триаллилборана с карбонильными соединениями,?

- д.х.н. Колдобский А.Б.: Как происходит аминоаллилирование кетонов, ведь аммиак не дает напрямую имины с кетоном.

- д.х.н. Логинов Д.А.: Почему в аддукте с аммиаком в присутствии других аминов не идет аликилирование аммиака?

- д.х.н. Устынюк Н.А.: Как вы объясняете, что с трифлатом меди(II) реакции нет, а при добавлении к нему трифенилфосфина реакция идет?

- д.х.н. Малеев В.И.: Может ли протекать обмен амина в борных комплексах на молекулу фосфина?

По итогам обсуждения на заседании коллоквиума принято следующее заключение:

Диссертационная работа Кузнецова Николая Юрьевича «Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов цефалотаксина и гиппоказина» вносит весомый вклад в развитие методологии органического синтеза, а решенные в работе задачи

представляют значительный интерес для фундаментальной и прикладной науки, включая медицинскую химию и сельское хозяйство. **Актуальность темы исследования** обусловлена высоким синтетическим и фармацевтическим потенциалом производных пиперидина, особенно функционализированных и имеющих би- и полициклическое строение (*цефалотаксин, гиппоказин*). Использование в синтезе высокоактивных и атом-экономичных реагентов на основе аллильных триорганоборанов имеет большое значение для развития борорганической химии.

Личный вклад автора. Определение темы, постановка задач, выбор метода их решения, обсуждение полученных результатов и формулировка выводов, которые выносятся на защиту, принадлежат лично автору данной работы. Синтез соединений, представленных в диссертации, выполнен автором лично, а также студентами и аспирантом под руководством автора в ИНЭОС РАН. По теме работы защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (Тихов Р.М. 2019 г.), защищены 5 диссертаций (дипломных работ) – 2-х магистров и 3-х специалистов.

По теме диссертационной работы опубликован 1 патент, 21 научная работа в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК, включенных в международные базы данных Web of Science и Scopus.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработана простая и эффективная методология получения мостиковых азабициклических соединений посредством комбинации аллилборирования и Ru-катализируемого внутримолекулярного метатезиса диенов. 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 *эпи-гипподамина*. Для сборки *9b*-азафеналеновой системы алкалоида впервые были использованы две ключевые

каталитические стадии (метатезиса и аллильного аминирования), что существенно упростило синтез таких молекул.

Разработан новый метод синтеза диастереомерно чистых спиро- β -аминоспирты, находящие применение в синтезе природных соединений спиранового строения. Был реализован полный синтез алкалоида *цефалотаксина*, который является основной компонентой природного антилейкемийного лекарства алкалоида *гомохаррингтонина* (лекарство Synribo). Хроническая миелоидная лейкемия является социально-значимым заболеванием, особенно актуальным для людей в возрасте. Фактически *гомохаррингтонин* является последним средством лечения при развитии резистентности заболевания к синтетическим медикаментозным средствам.

Были открыты анионные перегруппировки енолятного типа и создана общая методология синтеза пиперидиновых гетероциклов (6-замещенных пиперидин-2,4-дионов и их 2-иминоаналогов – 6-амино-2,3-дигидро-4-пиперидин(ти)онов). 6-Замещенные пиперидин-2,4-дионы используются в синтезе ингибиторов белка теплового шока 90 и перспективны для создания противораковых лекарств последнего поколения. Кроме того, получены новые производные адамантана активные в отношении римантадин-резистентных штаммов вируса гриппа А, которые также могут стать основой для создания противогриппозных лекарств.

Открыты беспрецедентные аллилборирующие свойства аминных аддуктов аллильных триорганоборанов, обладающие ценными свойствами: высокой реакционной способностью, атомной экономичностью, стабильностью и селективностью. Полученные реагенты перспективны для промышленного использования.

На основе гомоаллиламинов синтезированы новые стимуляторы роста растений – дихлорацетильных производных гомоаллиламинов, которые обладают высокой ростостимулирующей активностью в отношении семян кукурузы и могут использоваться как предпосевные протравители семян.

Диссертационная работа Кузнецова Николая Юрьевича «Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов цефалотаксина и гиппоказина» соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 и приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 года №1093, является научно-квалификационной работой. Диссертационная работа Кузнецова Н.Ю. рекомендуется к защите на диссертационном совете ИНЭОС РАН Д 002.250.01 по присуждению ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании коллоквиума лаборатории Стереохимии металлоорганических соединений ИНЭОС РАН с участием членов диссертационного совета Д 002.250.01 06 июня 2019 года.

Присутствовало на заседании 14 человек. Члены совета: академик РАН, д.х.н., проф. г.н.с. Бубнов Ю.Н., д.х.н. зав. лаб. Малеев В.И., д.х.н., зав. лаб. Осипов С.Н., д.х.н., проф., зав. лаб. Устынюк Н.А., д.х.н., проф., зав. лаб. Соколов В.И., д.х.н., в.н.с. Логинов Д.А.; **сотрудники института:** д.х.н., проф., зав. лаб. Перекалин Д.С., д.х.н. в.н.с. Колдобский А.Б., к.х.н. с.н.с. Абрамова Н.В., к.х.н., инженер-исследователь Тихов Р.М., к.х.н., с.н.с. Хрушева Н.С., к.х.н., в.с. Булыгина Л.А., к.х.н., с.н.с. Сафронов С.В., к.х.н., в.с. Виноградов М.М.

Результаты голосования:

«за» - 14 чел., «против» - 0 чел., «воздержались» - 0 чел. (Протокол № 2 от 06 июня 2019 г.)

Председатель коллоквиума

д.х.н., проф. зав. лаб. СТЕМОС Соколов В.И.



Секретарь коллоквиума

к.х.н., с.н.с. Абрамова Н.

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ

Соколова В.И.
Абрамова Н.



Начальник отдела кадров ИНЭОС РАН
Овченкова И.С.

20.06.19