Утверждаю
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор

_____ Е.Г. Багрянская
«02» июля 2020 г.

Заключение

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

Диссертация Черемных Кирилла Павловича на тему «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа» на соискание ученой степени кандидата химических наук выполнена в Лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Черемных К.П. работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук в Лаборатории медицинской химии в должности младшего научного сотрудника.

Тема диссертационной работы Черемных К.П. утверждена 06 сентября 2016 г. на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол №8 от 06 сентября 2016 г.).

В 2016 году окончил Новосибирский Государственный Университет по специальности «Химия», с августа 2016 по настоящее время обучается в очной аспирантуре НИОХ СО РАН (приказ о зачислении № 523-к от 16.08.2016).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2020 г. ФГБУН НИОХ СО РАН.

Научный руководитель – д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна занимает должность заведующего лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., старшего научного сотрудника лаборатории каталитических процессов синтеза элементоорганических сединений ФГБУН Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН Приходько Сергея Александровича – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Черемных К.П. посвящена синтезу α,β-ацетиленовых кетонов на основе метилового эфира N-ацетил-5-иодантраниловой кислоты и 5-иодлаппаконитина реакцией кросс-сочетания или карбонилирования-кросс-сочетания в условиях металлокомплексного катализа. Предложены эффективные каталитические системы и условия для проведения реакций в зависимости от субстратов и реагентов.

Разработаны подходы к синтезу гетероциклических производных 2,4,6-тризамещенных пиримидинов и региоизомерных 3,5-дизамещенны изоксазолов циклоконденсацией α,β-ацетиленовых кетонов с нуклеофильными реагентами.

Актуальность темы

Растения семейства лютиковых (Ranunculaceae) продуцируют важную группу природных соединений - дитерпеновые алкалоиды. Отличительной особенностью структуры доступных C_{18}, C_{19} дитерпеновых и нор-дитерпеновых алкалоидов является наличие в качестве структурного фрагмента остатка антраниловой кислоты или ее N-замещенного производного. Основным побочным эффектом дитерпеновых алкалоидов является их высокая токсичность. Некоторые дитерпеновые алкалоиды, включая природный антранилат лаппаконитин, относятся к числу метаболитов растений, широко распространенных на территории нашей страны. Показано, что модификация структуры алкалоида существенно изменяет его токсические свойства и биологическую активность. В связи с этим разработка эффективных методов получения новых гетероциклических производных на основе α,β-ацетиленовых кетонов лаппаконитина, а также модельного соединения – метилового эфира антраниловой кислоты и изучение их реакций с нуклеофильными реагентами является актуальной и открывает перспективу для создания однореакторных методов синтеза новых агентов с селективностью биологического действия.

Научная новизна

В результате выполнения работы предложены подходы к синтезу алкинонов, содержащих фрагменты природных и синтетических антранилатов посредством катализируемых соединениями палладия реакций кросс-сочетания. Найдено, что выход продуктов реакции кросс-сочетания производных алкинонов с хлорангидридами бензойной или коричных кислот существенно зависит от природы каталитической системы. Предложен однореакторный метод синтеза изомерных α,β–ацетиленовых

кетонов из соответствующих арилиодидов и фенилацетилена в присутствии каталитической системы хлорид палладия–[ди(1-адамантил)-бензилфосфин гидробромид] и гексакарбонила молибдена в качестве источника оксида углерода. Установлена высокая активность синтезированных α,β-ацетиленовых кетонов в реакции циклоконденсации с амидинами различной природы. Синтезированы 2,4,6-тризамещенные пиримидины, содержащие фрагменты лаппаконитина или антраниловой кислоты в положении С-4. Выявлены структурные особенности амидинов, влияющие на выход соответствующих производных пиримидина. Предложены однореакторные методы синтеза новых типов производных метилантранилата или лаппаконитина, содержащих последовательно пиримидиновые и ароматические циклы.

На основе реакции алкинонов метилового эфира антраниловой кислоты с гидроксиламином или инон-ОМе-оксимом разработаны препаративные методы синтеза 4-галогензамещенных региоизомерных изоксазолов, содержащих фрагменты метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты в положениях С-3 или С-5 изоксазольного цикла.

На основе последовательной трехкомпонентной реакции 5'-этиниллаппаконитина с хлорангидридами бензойных кислот и гидроксиламином предложены однореакторные методы синтеза гибридных структур, содержащих фрагменты дитерпенового алкалоида лаппаконитина и изоксазола или 5-гидроксидигидроизоксазола. Показано, что соотношение продуктов с оксазольным или 5-гидроксидигидроизоксазольным заместителем зависит от природы заместителя в ароматическом цикле хлорангидрида.

Теоретическая и практическая значимость

Выявленные закономерности катализируемых соединениями палладия реакций кросс-сочетания и карбонилирования-кросс-сочетания производных лаппаконитина, раскрывают новые грани синтетического потенциала дитерпеновых алкалоидов, содержащих в структуре ароматические фрагменты; возможность легкой трансформации полученных α,β–ацетиленовых кетонов дополнительно расширяют ассортимент целевых гетероциклических структур.

Полученный комплекс экспериментальных данных вносит вклад в теоретические представления о диапазоне реакционной способности амидинов, гидроксиламина и инон-ОМе-оксима во взаимодействии с α,β–ацетиленовыми кетонами.

Широкое варьирование реагентов и условий реакций привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных биологически активных соединений. По результатам проведенного сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН тестирования анальгетической активности пиримидинил- замещенных производных лаппаконитина выявлены новые анальгетические агенты. Сотрудниками института

медицины и психологии им. В. Зельмана НГУ и УФИЦ НИИ молекулярной биологии и биофизики первичного тестирования цитотоксичности пиримидинилзамещенных производных лаппаконитина и метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты в отношении опухолевых клеток человека выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и перекристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и определения чистоты химических соединений: ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения.

Степень достоверности. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами ^{1}H, ^{13}C ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Диссертационная работа соответствует специальности «02.00.03 - Органическая химия».

Результаты могут быть использованы в научно-исследовательской практике НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций (Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН), Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), Институте нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа).

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 2 статьи в рецензируемых международных изданиях и тезисы 6 докладов на российских и международных конференциях.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. K.P.Cheremnykh, V.A. Savelyev, M.A. Pokrovskii, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, A.G. Pokrovskii, E.E. Shults. Design, synthesis, cytotoxicity, and molecular modeling study of 2,4,6-trisubstituted pyrimidines with anthranilate ester moiety // Med. Chem. Res. – 2019. – V. 28. – N. 4. – P. 545-558.
2. К.П. Черемных, В.А. Савельев, О.П. Шкурко, Э.Э. Шульц. Синтез гибридных молекул, содержащих фрагменты пиримидина и дитерпенового алкалоида лаппаконитина // Химия гетероциклических соединений – 2018. – V. 54. – N. 12. – P. 1131-1138.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

3. К.П.Черемных, В.А. Савельев, Э.Э. Шульц. Синтез пиримидинов, содержащих антранильный заместитель, посредством реакции кросс-сочетания. Сборник тезисов докладов Всероссийской молодежной научной школы-конференции "Актуальные проблемы органической химии", стр. 91. Новосибирск-Шерегеш, 9-16 марта 2018 г. (устный доклад)
4. К.П. Черемных, В.А. Савельев, Э.Э. Шульц. Синтез метилантранилатов, содержащих пиримидиновые заместители. Сборник тезисов докладов Всероссийской научной конференция «Современные проблемы органической химии», стр. 136. Новосибирск, 5-9 июня 2017 г. (устный доклад).
5. К.П. Черемных, В.А. Савельев, Э.Э. Шульц. Подход к синтезу функционализированных 2,2`-бипиримидинов на основе реакции кросс-сочетания. Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной празднованию 100- летию образования Республики Башкортостан «Химия и технология гетероциклических соединений», стр. 90 – 91. Уфа, 21-24 ноября 2017 г. (заочное участие).
6. Э.Э. Шульц, К.П. Черемных, С.С. Патрушев, В.А. Савельев, А.О. Финке, М.Е. Миронов. Синтетические модификации природных гетерополицикланов в условиях металлокомплексного катализа – перспективный подход к конструированию лекарственных агентов. Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции грантодержателей РНФ. Современные тенденции в химии, биологии, медицине «От молекулы к лекарству», стр. 17. Казань, 26-28 ноября 2018г.
7. К.П. Черемных, В.А. Савельев, Э.Э. Шульц. Алкинилкетоны лаппаконитина в региоселективном синтезе 3,5-дизамещенных изоксазолов. Сборник тезисов докладов XI Всероссийской научной конференции с международным участием и школы молодых ученых «Химия и технология растительных веществ», стр. 249. Сыктывкар, 27-31 мая 2019 г. (заочное участие).
8. К.П. Черемных, В.А. Савельев, Э.Э. Шульц. Синтез 2,4,6-тризамещенных пиримидинов, содержащих фрагмент дитерпенового алкалоида лаппаконитина. Сборник тезисов докладов Всероссийской научной конференции Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых. Органическая химия: Традиции и современность. WSOC2020, стр. 96. Красновидово, 17-20 января 2020 г. (устный доклад).

Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. В публикациях 1-5, 7, 8 вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной часть работы, обсуждение результатов химического эксперимента и

подготовку материала к публикации, является основным. В работе 6 соискатель разработал подход и осуществил синтез гетероциклических производных лаппаконитина.

Во время выполнения работы Черемных К.П. проявил себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. Черемных К.П. являлся и является исполнителем грантов РФФИ и РНФ. В период обучения в аспирантуре НИОХ СО РАН Черемных К.П. занимался учебно-методической и педагогической практикой, руководил выполнением курсовой работы студента 2-го курса ФЕН НГУ. Он активно участвовал в Молодежных конкурсах НИОХ СО РАН, выступал с докладами на конференциях.

Диссертация «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа» Черемных К.П. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 42 чел., в том числе 24 кандидатов наук и 8 докторов наук. Результаты голосования: «за» - 42 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 3 от 02.07.2020 года.

Председатель семинара,
Зав. отделом медицинской химии
НИОХ СО РАН
Член-корр. РАН, д.х.н., профессор — Салахутдинов Н.Ф.

Секретарь семинара,
к.х.н.
02.07.2020 г. — Волкова А.Н.