

"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

"31" мая 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук по диссертации Громовой М.А.

Диссертация "Синтез и превращения азотсодержащих производных изопимаровой кислоты с помощью реакций каталитического аминирования, циклоизомеризации и 1,3-диполярного циклоприсоединения" выполнена в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Громова Мария Александровна работала в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в лаборатории медицинской химии в должности инженера и младшего научного сотрудника. В период 2014-2018 г. проходит обучение в аспирантуре НИОХ СО РАН.

Тема диссертационной работы Громовой М.А. утверждена 25 ноября 2014 г. на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 14).

В 2014 г. Громова М.А. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности «Химия».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2018 г. в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Шульц Эльвира Эдуардовна, зав. лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Диссертационная работа Громовой М.А. посвящена синтезу новых азотсодержащих производных изопимаровой кислоты, модифицированной по положениям C-7, C-14 трициклического остова, терминальной двойной связи и карбоксильной функции

посредством реакций каталитического аминирования, циклоизомеризации, кросс-сочетания-циклизации и 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Исследована реакция прямого каталитического аминирования метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата различными азотсодержащими нуклеофилами. Выявлено, что селективность реакции зависит от природы нуклеофила. Катализируемая реакция указанного дитерпеноида с 3-нитроанилинами, 3-(трифторметил)анилином и 4-(трифторметил)анилином приводит к образованию соответствующих 7 α -, 7 β - и 14 α -замещенных дитерпеноидов. Реакция с 2-нитроанилином, 4-нитро-2-хлоранилином, 4-метокси-2-нитроанилином, фенилсульфамином и *трет*-бутилкарбаматом протекает с образованием 7 α -замещенных дитерпеноидов.

Установлено, что окисление метил изопимарата в условиях Вакер-процесса протекает селективно с образованием метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, на основе которого разработан одnoreакторный метод синтеза 13-(2-алкилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаровой кислоты. Реакцией Пикте-Шпенглера образующегося *in situ* терпеноидного кетоальдегида с производными триптамина, синтезированы β -карболины, содержащие дитерпеноидный фрагмент. Изучены условия циклоизомеризации пропаргиламида изопимаровой кислоты, протекающие с образованием 4-(2-оксазолил)-или 4-(5-метилтен-4,5-дигидрооксазолил)-замещенных изопимаранов; на основе последнего синтезированы 4-(5-бромметил)- и 4-(5-азидометил)изопимаран. Исследование свойств полученных соединений продемонстрировало их способность к дальнейшей селективной трансформации с образованием 1,2,3-триазолилсодержащих производных в условиях медь-катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными алкинами. Синтезирована библиотека замещенных по С-4 производных изопимаровой кислоты.

Предложен практичный метод синтеза N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты. Катализируемой соединениями палладия реакцией кросс-сочетания-циклизации нового аллена с различными арилгалогенидами синтезирован ряд терпеноидных 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-(1-арилвинил)-4,5-дигидрооксазолов или амидов изопимаровой кислоты, содержащих индолильный, бензофуранильный, хроменовый или изохроменовый заместитель.

Практическая значимость работы состоит в разработке методик синтеза функционализированных производных изопимаровой кислоты – метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, N-(бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты и 4-(5-азидометиллоксазолил)изопимарана – удобных синтонов и реагентов для возможного масштабирования. Широкое варьирование субстратов и реагентов привело к созданию

ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности. Изучение цитотоксичности в отношении ряда раковых клеточных линий (исследования проводились на кафедре фундаментальной медицины медицинского факультета НГУ под руководством д.м.н., проф., член. корр. РАН А.Г. Покровского и к.б.н. Т.С. Фроловой в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством д.б.н., проф. Т.Г. Толстиковой) позволило выявить агенты, перспективные для дальнейшего изучения в качестве противоопухолевых агентов.

Работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем проведения исследований, квалифицированным применением необходимых физико-химических методов анализа синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Диссертационная работа соответствует специальности «органическая химия» (02.00.03).

Результаты работы рекомендуется использовать в научных исследованиях Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского (г. Иркутск), Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), Институте нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), Институте химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск), Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар).

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Тимошенко (Громова), М.А., Аюшеев, А.В., Харитонов, Ю.В., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э. Синтетические трансформации высших терпеноидов XXXIV. Получение производных изопимаровой кислоты по карбоксильной функции // Химия природн. соедин. – 2014. – № 4. – С. 583-589.
2. Timoshenko (Gromova), M.A., Kharitonov, Y.V., Shakirov, M.M., Bagryanskaya, I.Y., Shults, E.E. Synthetic studies on tricyclic diterpenoids: direct allylic amination reaction of isopimaric acid derivatives // Chemistry Open. – 2016. – V. 5. – N 1. – P. 65-70.
3. Громова, М.А., Харитонов, Ю.В., Рыбалова, Т.В., Шульц, Э.Э. Синтетические трансформации высших терпеноидов XXXVI. Синтез 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаранов // Химия природн. соедин. – 2018. – № 2. – С. 244-251.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В. AuCl₃-Катализируемое аминирование метилового эфира 14α-гидроксидигидроизопимаровой кислоты // Всероссийская научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием «Химия и химическая технология в XXI веке», Томск, 13-16.05.2013, с. 183.
2. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э. AuCl₃-Катализируемое аминирование метилового эфира 14α-гидроксидигидроизопимаровой кислоты // XVIII Международная экологическая студенческая конференция «Экология России и сопредельных территорий», Новосибирск, 25-28.10.2013, с. 157.
3. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э. Синтез производных изопимаровой кислоты с 1,3-оксазольным заместителем // VIII Всероссийская конференция с международным участием по химии “Менделеев – 2014”, Санкт-Петербург, 1-5.04.2014, с. 165.
4. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В. Функционализация изопимаровой кислоты с помощью катализируемых реакций аминирования и циклоизомеризации ее производных // 52 Международная научная студенческая конференция «Студент и научно-технический прогресс», Новосибирск, 11-18.04.2014, с. 47.
5. Timoshenko (Gromova), M.A., Kharitonov, Yu.V., Shults, E.E. Synthesis of 5-(bromomethyl)-2-(isopimar-1-yl)oxazole and its transformations // The Siberian Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry", Sheregesh, Russia, 21-27.04.2015, p. 200.
6. Shults, E.E., Lipeeva, A.V., Kharitonov, Y.V., Timoshenko (Gromova), M.A. Biologically active heterocyclic system and macrocyclic compounds on the base of selective chemical transformations of plant diterpenoids and coumarins // International Scientific and Practice Conference “Achievements and prospects for the development of hytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan, 10-11.04.2015, p. 44-49.
7. Timoshenko (Gromova), M.A., Kharitonov, Yu.V., Shults, E.E. Efficient Route to 18-[(5-Bromomethyl)oxazol-2-yl]-18-norisopimaradiene and its Derivatives // The Youth School-Conference on Medicinal Chemistry, Novosibirsk, 5-10.07.2015, p. 290.
8. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э. Синтез и превращения 2,5-дизамещенного оксазола на основе изопимаровой кислоты // IV Всероссийская конференция по органической химии, Москва, 22-27.11.2015, с. 83.
9. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э., Покровский, А.Г. 2,5-Дизамещённые оксазолы и оксазолины на основе изопимаровой кислоты: синтез и

биологическая активность // Кластер конференций по органической химии "ОргХим-2016", «XIX Молодежная конференция-школа по органической химии» с международным участием, п. Репино, Санкт-Петербург, 27.06.-01.07.2016, с. 213-214.

10. Shults, E.E., Timoshenko (Gromova), M.A., Kremenko, O.I., Kharitonov, Y.V. Biologically active heterocyclic compounds in the base of selective chemical transformations of plant diterpenoids // Fourth International Conference on Chemical Investigation and Utilization of Natural Resources-2016, Mongolian, 8-10.07.2016, с. 45.

11. Shults, E.E., Kharitonov, Y.V., Lipeeva, A.V., Patrushev, S.S., Kremenko, O.I., Romanov, I.I., Timoshenko (Gromova), M.A. Biologically active heterocyclic compounds on the base of selective catalytic transformations of plant diterpenoids, sesquiterpene lactones and coumarins // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 5-9.06.2017, р. 52.

12. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э. Синтез 15,16-аннелированных 1,3-оксазольных производных метилового эфира изопимаровой кислоты // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 5-9.06.2017, с. 122.

13. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э. Кросс-сочетание N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты с иод(бром) аренами // XX Молодежная школа-конференция по органической химии, г. Казань, 18-21.09.2017, с. 66.

14. Громова, М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э. Синтез гетероциклических производных метилизопимарата: модификация по винильной группе // Молодёжная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии", п. Шерегеш, Кемеровская обл, 09-16.03.2018, с. 118.

В работах 1-5, 7-9, 12-14 вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации, является основным. В работах 6, 10, 11 соискатель осуществил синтез производных изопимаровой кислоты.

Во время выполнения работы Громова М.А. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. Громова М.А. является исполнителем грантов РФФИ, РНФ, с 2017 г. – является руководителем гранта РФФИ р_мол_а. В период обучения в аспирантуре НИОХ СО РАН Громова М.А. занималась учебно-методической и педагогической работой, проводила практические занятия по курсу “органическая химия” у студентов 2-ого курса ФЕН НГУ, была руководителем курсовой работы студента ФЕН НГУ. Она активно участвовала в Молодёжных конкурсах НИОХ СО РАН, а также успешно выступала с устными докладами на семи различных конференциях.

Диссертация "Синтез и превращения азотсодержащих производных изопимаровой кислоты с помощью реакций каталитического аминирования, циклоизомеризации и 1,3-диполярного циклоприсоединения" Громовой М.А. 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 47 чел, в том числе 17 кандидатов наук и 7 докторов наук. Результаты голосования: "за" – 47 чел., "против" – 0 чел., "воздержалось" – 0 чел., протокол № 9 от 30.05.2018 года.

Председатель семинара,
зав. отделом медицинской химии
НАОХ СО РАН,
д.х.н., проф.

Салахутдинов Н.Ф.

Секретарь семинара,
к.х.н., с.н.с.

Петренко Н.И.