

На правах рукописи



Финке Анастасия Олеговна

**РАЗРАБОТКА КАТАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА
ТРИАЗОЛЬНЫХ, ПИРИМИДИНОВЫХ И ТРИФТОРМЕТИЛЬНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АЛКАЛОИДОВ
ИЗОХИНОЛИНОВОГО ТИПА – СИНОМЕНИНА И ТЕБАИНА**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Научный руководитель: **Шульц Эльвира Эдуардовна**
доктор химических наук, профессор
заведующая лабораторией медицинской химии,
ФГБУН Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
г. Новосибирск

Официальные оппоненты: **Моисеев Сергей Константинович**
доктор химических наук, доцент
заведующий лабораторией тонкого органического
синтеза, ФГБУН Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва

Купрюшкин Максим Сергеевич
кандидат химических наук
заведующий лабораторией химии нуклеиновых
кислот, ФГБУН Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН,
г. Новосибирск

Ведущая организация: Уфимский институт химии – обособленное
структурное подразделение ФГБНУ Уфимского
федерального исследовательского центра РАН
(УФИХ УФИЦ РАН), г. Уфа

Защита состоится «23» сентября 2022 г. в 11:30 на заседании
диссертационного совета 24.1.192.01, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу:
Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте
по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей
аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российского
Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим
отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект
Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии,
ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.01; e-mail:
dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «___» августа 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук



Лузина Ольга
Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Химия изохинолиновых алкалоидов быстро развивается в течение двух столетий. Многие представители этой группы соединений давно и прочно вошли в медицинскую практику. Изучение структуры, путей синтеза и биологической активности изохинолиновых алкалоидов имеет большой теоретический и практический интерес, так как эти вопросы тесно связаны с проблемой изыскания более совершенных синтетических препаратов аналогичного физиологического действия.

В связи с этим, особое значение приобретает изучение синтетических модификаций структур оптических антиподов морфинановых алкалоидов тебаина (дигидртебаина, кодеина, 14-гидроксикодеоина) и синоменина, главной отличительной особенностью строения полициклического остова которых является стереохимия кольца D. Исследования в этом направлении позволяют получить новые фундаментальные данные о влиянии тонкого строения полициклических соединений на особенности химических превращений, о взаимосвязи структура-активность, а также открывают большие перспективы разработки новых агентов с селективностью биологического действия. В связи с этим, исследования, направленные на разработку каталитических методов введения пиримидиновых и триазольных заместителей в ароматическое кольцо А С-аннелированных тетрагидртебаинов и 4-О-метилсиноменина, и способов синтеза производных морфинановых алкалоидов, содержащих трифторметильный заместитель в кольце С, являются актуальными и открывают перспективы получения новых данных по механизму физиологического действия морфинановых алкалоидов.

Степень разработанности темы. Химия алкалоидов морфинанового ряда (синоменина и тебаина) интенсивно изучается в связи с важными биологическими свойствами этих соединений. Изучены превращения синоменина по положению С-4 кольца А и производных, аннелированных по положениям С-6,7. Весьма ограничены примеры введения фторсодержащих заместителей в структуру синоменина. Реакции с введением гетероциклических заместителей (1,2,3-триазольных или пиримидиновых, в положение С-1), а также трифторметильных заместителей в положение С-6 синоменина или 4-О-метилсиноменина не изучались. На основе продуктов реакции Дильса-Альдера алкалоида тебаина с различными диенофилами к настоящему времени разработаны способы получения и превращения обширного ряда 6,14-этенорморфинанов с мостиковым кольцом С (6,14-эндо-этно-6,7,8,14-тетрагидртебаинов и 6,14-эндо-этно(этан)-6,7,8,14-тетрагидроорипавинов), в том числе фармакологически важных орвинолов (эторфин, фенэтилорвинол, бупренорфин, дипренорфин, тиенофин). Превращения соединений этого типа по кольцу А (за исключением работ, выполненных в нашей

лаборатории) не изучались. Реакции с введением в структуру синоменина, 4-*O*-метилсиноменина, тебаина или С-мостиковых морфинанов алкинилкетонного фрагмента и синтез гетероциклических производных на его основе ранее не проводились.

Цель работы - разработка эффективных методов введения азотсодержащих гетероциклических (триазольных и пиримидиновых) заместителей в ароматический цикл А и трифторметильной группы в цикл С производных алкалоидов синоменина и тебаина.

В связи с поставленной целью данная работа сводилась к решению следующих задач:

1. Осуществление региоселективного синтеза 1,2,3-триазольных производных изохинолиновых алкалоидов посредством катализируемой соединениями Cu(I) реакции азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения 1-этинил-6,14-*эндо*-этен-[*N'*-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]-6,7,8,14-тетрагидротебаина и 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина с азидами различного строения;

2. Изучение подходов к синтезу региоизомерных алкинилкетонов 6,14-*эндо*-этен-6,7,8,14-тетрагидротебаина и 4-*O*-метилсиноменина на основе соответствующих 1-иодпроизводных;

3. Разработка эффективных методов синтеза 7,8-аннелированных производных 6,14-*эндо*-этен-6,7,8,14-тетрагидротебаина и 4-*O*-метилсиноменина, содержащих арилпиримидиновые заместители в положении С-1 реакцией алкинилкетонов с амидинами;

4. Изучение некоторых превращений пиримидиновых производных 6,14-*эндо*-этен-[*N'*-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина;

5. Разработка методик синтеза 6-трифторметилзамещенных производных алкалоидов – 4-*O*-метилсиноменин-6-ола и 14-гидроксикодеина.

Научная новизна. Осуществлена селективная модификация 4-*O*-метилсиноменина и 6,14-*эндо*-этен-[*N'*-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина с введением 1,2,3-триазольного гетероциклического заместителя в положение С-1 морфинанового остова на основе CuAAC-реакции 1-этинилпроизводных алкалоидов с азидами различной природы. Разработаны эффективные подходы к синтезу α , β -ацетиленовых кетонов ин-онового строения последовательностью реакции кросс-сочетания 1-этинилзамещенных 4-*O*-метилсиноменина и 6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина с хлорангидами бензойных кислот. Изучены условия реакции карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-4-*O*-метилсиноменина или 1-иод-6,14-*эндо*-этен-[*N'*-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина с арилацетиленами в присутствии гексакарбонила молибдена в качестве источника монооксида углерода и предложен

метод синтеза α,β -ацетиленовых кетонов изомерного он-инового строения. Показано увеличение селективности реакции карбонилирования-кросс-сочетания в присутствии каталитической системы $\text{PdCl}_2 - (1\text{-Ad})_2\text{Pb}$. Установлена высокая активность новых изомерных α,β -ацетиленовых кетонов в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями различной природы. Выявлены структурные особенности амидинов, влияющие на реакционную способность в процессе образования замещенного пиримидинового цикла. Предложены условия получения 1-пиримидинилзамещенных производных морфинановых алкалоидов однореакторным методом.

Изучены селективные превращения 1-пиримидинил-6,7,8,14-эндо-этенотетрагидротebaинов. Установлено, что восстановление 1-пиримидинил-7 α ,8 α -(*N'*-фенилпирролидиндионо)тетрагидротebaинов действием NaBH_4 в тетрагидрофуране протекает по С-2' карбонильной группе пирролидиндионового цикла и приводит к образованию 6,14-мостиковых морфинанов лактамного типа - 2' α -гидрокси-5'-оксопирролидинотetraгидротebaинов. Реакция *O*-деметилирования арилметилового эфира в положении С-3 пиримидинсодержащих аннелированных тетрагидротebaинов действием избытка BBr_3 в хлороформе, сопровождается 6-*O*-деметилированием алкилметилового эфира и приводит к образованию соответствующих 1-пиримидинил-6,7,8,14-эндо-этенотetraгидротebaинов.

Разработаны методы синтеза 4-*O*-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ола и 14-гидрокси-6-трифторметилкодеина, включающие селективную реакцию 4-*O*-метилсиноменина или 14-гидроксикодеинона с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии каталитического количества ТВАФ в ТГФ и десилилирование полученных силоксиэфиров.

Теоретическая и практическая значимость. Выявленные закономерности и особенности синтетических превращений производных синоменина и С-мостиковых тетрагидротebaинов, приводящие к изомерным α,β -ацетиленовым кетонам, открывают новые возможности селективной модификации алкалоидов изохинолинового типа и расширяют теоретические представления о химических свойствах функционально замещенных алкинилкетонев. Разработанные препаративные методы синтеза ранее не описанных 6-трифторметильных производных морфинановых алкалоидов имеют перспективы для развития новых направлений исследований.

Широкое варьирование заместителей в субстратах и реагентах привело к созданию рядов ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного исследования сотрудниками отделения биологии и химии Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского в

ряду 1-пиримидинозамещенных тетрагидротебаинов выявлены соединения, обладающие обезболивающей активностью, и получены данные о влиянии структурных особенностей в пиримидиновом фрагменте на эффективность действия. По результатам изучения цитотоксичности пиримидиновых производных 4-*O*-метилсиноменина *in vitro* сотрудниками Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ в отношении опухолевых клеток человека, выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, основанные на реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения и кросс-сочетания, катализируемых соединениями переходных металлов. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, ИК и масс-спектрометрия высокого разрешения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы получения алкинилкетонов на основе производных 4-*O*-метилсиноменина и 7 α ,8 α -(*N'*-фенилпирролидиндионо)тетрагидротебаинов.

2. Способы получения новых 1-(триазолил)-производных 4-*O*-метилсиноменина и 7 α ,8 α -(*N'*-фенилпирролидиндионо)тетрагидротебаинов.

3. Методы получения гибридных структур, содержащих фрагменты пиримидина и морфинановых алкалоидов - 4-*O*-метилсиноменина и 7 α ,8 α -(*N'*-фенилпирролидиндионо)тетрагидротебаинов из соответствующих алкинилкетонов и амидинов, в том числе – однореакторные методы.

4. Особенности реакции 4-*O*-метилсиноменина с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии фторида тетрабутиламмония.

5. Анализ строения полученных веществ на основе данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов и масс-спектрометрии высокого разрешения.

6. Анализ данных по анальгетической активности и цитотоксичности в ряду пиримидиновых производных 6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина и 4-*O*-метилсиноменина, соответственно.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Все аналитические данные получены на современном оборудовании химического центра коллективного пользования СО РАН. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК-спектроскопии (в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных

экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^1H ROESY, ^{19}F - ^1H HOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения.

Апробация работы. Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения" (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 и V.48.1.5, при поддержке гранта РФФИ (№ 18-13-00361) и грантов РФФИ (№ 18-03-01012 и 19-33-90084 «Аспиранты»).

По теме диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 5 сообщений в виде тезисов докладов.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении всех химических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке научных статей и тезисов к публикации материала.

Структура диссертации. Работа изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит 117 схем, 15 рисунков и 15 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (196 литературных источников) и 8 приложений (стр. 155-165).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **«Введении»** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Глава 1 **«Литературный обзор»** состоит из двух основных частей и включает рассмотрение методов аннелирования и восстановления кольца С синоменина **1** и реакций [4+2]-циклоприсоединения тебаина **2** по циклу С с описанием некоторых дальнейших превращений полученных аддуктов. Глава 2 **«Обсуждение результатов»** содержит результаты выполненного исследования и установления строения некоторых новых производных синоменина и тебаина, а также данные по анализу взаимосвязи структура - биологическая активность полученных соединений. В главе 3 **«Экспериментальная часть»** представлены методики синтеза и физико-химические характеристики новых соединений.

В качестве исходных соединений для изучения направленного введения гетероциклических заместителей в положение С-1 нами выбраны известные производные алкалоидов **1** и **2**: 4-*O*-метилсиноменин **3** и 6,14-*эндо*-этенон-[*N'*-фенил-

(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дион)]тетрагидротетрабаин **4**. Синтез соединений **3** и **4** приведен на Схеме 1.

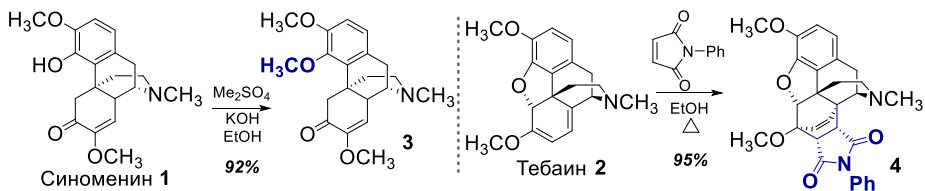


Схема 1. Синтез исходных соединений – 4-*O*-метилсиноменина **3** и 6,14-эндо-этенно-[*N'*-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дион)]тетрагидротетрабаина **4**.

1. Получение 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабаина и 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина

Ранее в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН на основе аддукта **4** разработан подход к получению 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабаина **8** [Бауман В.Т.: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Бауман Валентина Трофимовна. – Новосибирск, 2008. – 151 с.].

Взаимодействием аддукта **4** с *N*-иодсукцинимидом (NIS) в трифторуксусной кислоте синтезировали 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабаин **5** с выходом 90%. Реакция Соногаширы соединения **5** с триметилсилилацетиленом **6** протекала с образованием продукта кросс-сочетания **7** с выходом 80%. Последующее десилилирование **7** действием фторида третрабутиламмония привело к целевому 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабаину **8** с выходом 85% (Схема 2).

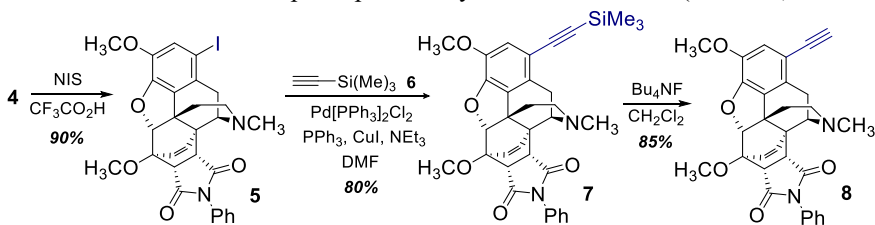


Схема 2. Синтез 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабаина **8**.

Нами разработан подход к получению к получению 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина **13**. Методика получения 1-иод-6,14-эндо-этенотетрабаина **5** оказалась подходящей для иодирования 4-*O*-метилсиноменина **3**. Реакцией **3** с *N*-иодсукцинимидом (NIS) в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре получили 1-иод-4-*O*-метилсиноменин **9** с выходом 87% (Схема 3).

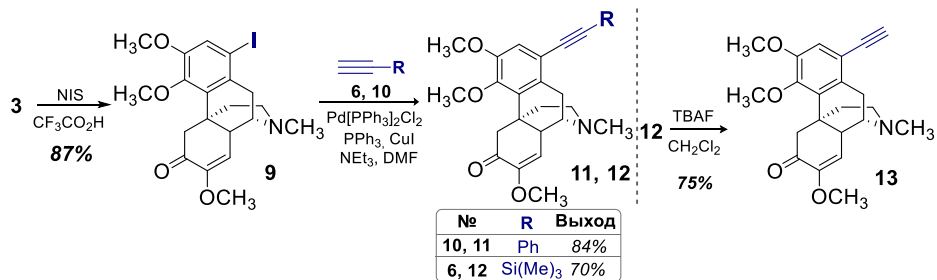
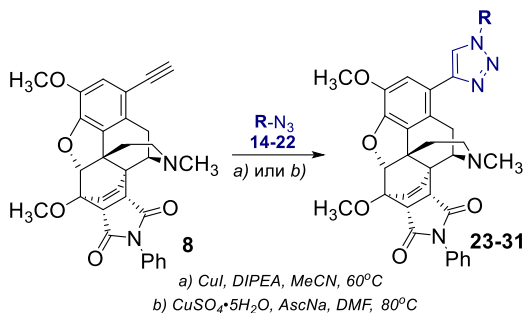


Схема 3. Синтез 1-иод-4-О-метилсиноменина **9** и его взаимодействие с терминальными ацетиленами **6**, **10** в реакции Соногаширы.

Полученный 1-иод-4-О-метилсиноменин **9** легко реагировал с фенилацетиленом **10** или триметилсилилацетиленом **6** в условиях реакции Соногаширы с образованием соответствующих продуктов кросс-сочетания **11** и **12** с выходами 84% и 70%, соответственно. Последующее десилилирование соединения **12** фторидом тетрабутиламмония привело к 1-этинил-4-О-метилсиноменину **13** с выходом 75% (Схема 3).

2. Получение 1,2,3-триазольных производных на основе 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина и 4-О-метилсиноменина

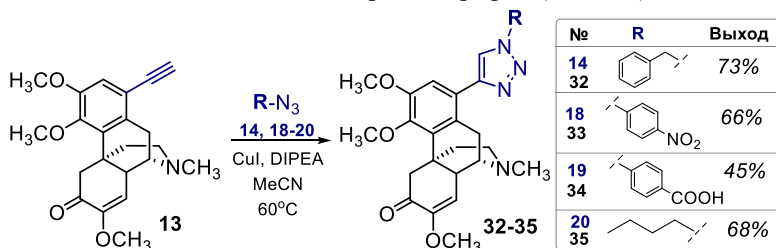
Для введения в положение С-1 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина **4** и 4-О-метилсиноменина **3** 1,2,3-триазольных заместителей, мы изучили реакцию 1,3-диполярного азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемую соединениями одновалентной меди (CuAAC-реакцию) соответствующих 1-этинильных производных **8** и **13** с азидами различного строения (Схема 4). Азид-алкиновое циклоприсоединение 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидртебаина **8** с азидами **14-17** протекало при действии каталитической системы сульфат меди-аскорбат натрия в ДФМА при 80°C. Триазольные производные **23-26** получены с выходами 40-65%. В случае азидов **18-22** реакцию проводили в присутствии CuI и *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) в ацетонитриле при 60°C. Выделили триазолы **27-31** с выходами 55-80% после колоночной хроматографии (Схема 4).



№	R	Выход
14		a) 80%
23		b) 60%
15		a) 55%
24		b) 65%
16		a) 62%
25		b) 40%
17		a) 55%
26		b) 64%
18		a) 55%
27		a) 55%
19		a) 62%
28		a) 62%
20		a) 75%
29		a) 75%
21		a) 70%
30		a) 70%
22		60%
31		60%

Схема 4. CuAAC реакция 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидртебаина **7** с азидами **12a-20a**.

Следует отметить, что образование продукта **23** в системе сульфат меди – аскорбат натрия протекало с более низким выходом (60%) (Схема 4). Для CuAAC-реакции 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина **13** данные условия оказались неподходящими. Взаимодействие 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина **13** с азидами **14**, **18-20** протекало в присутствии CuI и *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) в ацетонитриле при нагревании до 60°C в инертной атмосфере с образованием соответствующих 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазольных производных **32-35** с выходами 45-73% после колоночной хроматографии (Схема 5).



№	R	Выход
14		73%
32		73%
18		66%
33		66%
19		45%
34		45%
20		68%
35		68%

Схема 5. CuAAC реакция 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина **11** с азидами.

Нами исследована возможность получения арил-триазолилзамещенного 4-*O*-метилсиноменина **33** одnoreакторным методом из 1-иодпроизводного синоменина **9**. Получение 1,2,3-триазольных производных 4-*O*-метилсиноменина методом «one-pot» на примере соединения **33** включало последовательность реакций кросс-сочетания-десилилирования **9** и 1,3-диполярного циклоприсоединения алкина **13** с пара-нитрофенилазидом **18** в одном реакторе. Кросс-сочетание проводили в толуоле при 50°C в течение суток. Необработанный продукт сразу вводили в реакцию десилилирования действием фторидом тетра-*n*-бутиламмония в хлористом метиле. В результате последующей реакции азид-алкинового циклоприсоединения, помимо целевого триазола **33** (выход 48%), выделили

соединение **38** с выходом 35%. С учетом литературных данных, можно предположить, что в результате реакции Соногаширы, образовалась смесь целевого продукта кросс-сочетания **12** и 4-*O*-метил-1-[2,4-бис-(триметилсилл)бут-1-ен-3-ин-1-ил]синоменина **36**, образование которых зафиксировано по данным спектра ¹H ЯМР реакционной смеси (~1:1). Десилилирование смеси **12** и **36** действием TBAF (1.1 экв.) и последующая CuAAC-реакция алкинов **13** и **37** с азидом **18** приводили к образованию 1,2,3-триазольных производных **33** и **38**, разделенных колоночной хроматографией. (Схема 6).

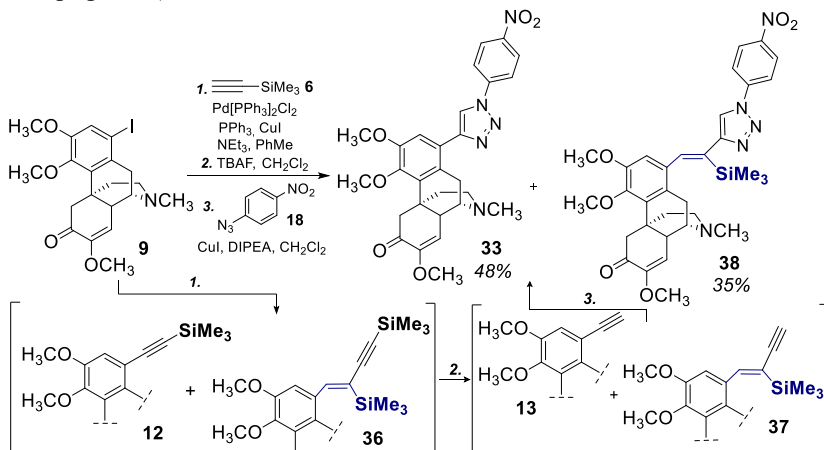


Схема 6. Синтез триазольных производных 4-*O*-метилсиноменина методом «one-pot».

Таким образом, осуществлена селективная модификация 4-*O*-метилсиноменина **3** и 6,14-эндо-этен-[*N'*-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина **4** с введением 1,2,3-триазольного гетероциклического заместителя в положение С-1 морфинаового остова.

3. Получение α,β -ацетиленовых кетонов 4-*O*-метилсиноменина и 6,14-эндо-этен-(7,8-*N*-фенилпирролидино)тетрагидротебаина

Нами реализовано два подхода к получению региоизомерных α,β -ацетиленовых кетонов 4-*O*-метилсиноменина **3** и 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **4** по положению С-1 остова.

Мы установили, что 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаин **8** обладает высокой активностью в реакции ацильного кросс-сочетания с хлорангидридами бензойных кислот. Взаимодействие алкина **8** с 4-фторбензоилхлоридом **39**, 4-бромбензоилхлоридом **40** или 4-метоксибензоилхлоридом **41** протекает в толуоле в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂, Ph₃P, CuI и основания Et₃N при

нагревании до 75°C в течение 8 ч с образованием 1-[3-оксо-3-(арил)проп-1-ин-1-ил]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов **42-44** с выходами 60-75% (Схема 7).

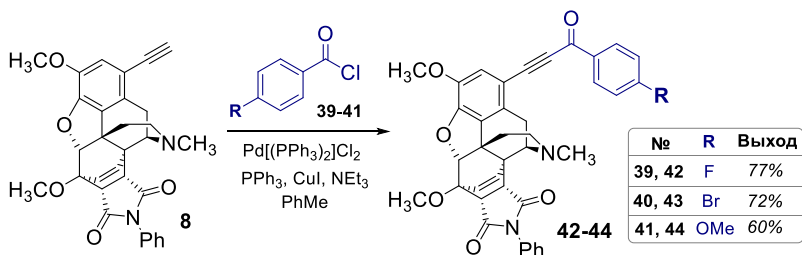


Схема 7. Синтез 1-[3-оксо-3-(арил)проп-1-ин-1-ил]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов **42-44**.

Кросс-сочетание 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина **13** с хлорангидридом 4-фторбензойной кислоты **39** дает 4-*O*-метил-1-[3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил]синоменин **45** с выходом 72% (Схема 8).

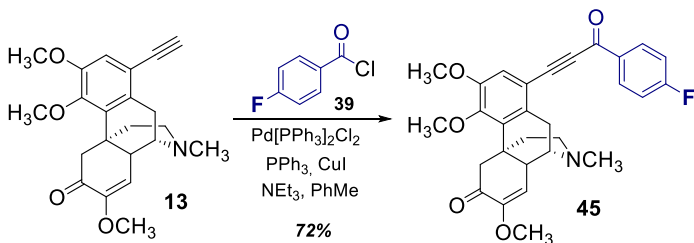


Схема 8. Синтез 4-*O*-метил-1-[3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил]синоменина **45**.

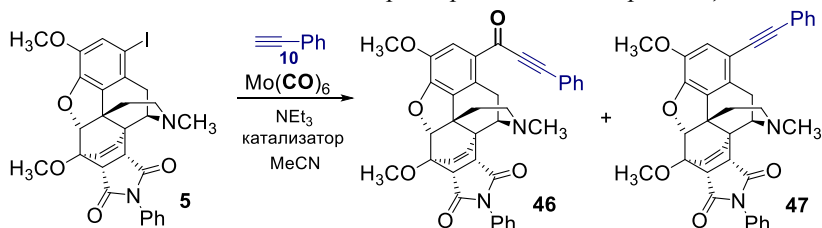
Несмотря на высокую активность бензоилхлоридов **39-41** в кросс-сочетании Соногаширы с 1-этинилпроизводными **8** и **13**, этот подход имеет ряд недостатков, включая низкую стабильность хлорангидридов, их ограниченную функциональную толерантность, а также определенные ограничения при масштабировании методик.

Карбонилирующее кросс-сочетание, катализируемое переходными металлами, открывает большие синтетические возможности, поскольку позволяет селективно получать уникальные карбонилсодержащие производные, включая α,β -ацетиленовые кетоны.

Использование для карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **5** и фенилацетилену **10** $\text{Mo}(\text{CO})_6$ в качестве источника CO (1.5 экв.) и каталитической системы $\text{PdCl}_2 / \text{PPh}_3$ помимо целевого алкинилкетона **46**, привело к продукту реакции Соногаширы **47** (Табл. 1, пример 1). Проведение реакции в присутствии палладацикла – катализатора Херрманна, (структурно определенного, более пространственно затрудненного), приводило к образованию

продукта кросс-сочетания **47**. При этом, конверсия исходного 1-иодпроизводного **5** была неполной (Табл. 1, пример 2). Полная конверсия исходного соединения **5** с получением целевого алкинона **46** наблюдалась при проведении реакции в присутствии катализатора Беллера (Табл. 1, пример 3).

Таблица 1. Подбор каталитической системы для карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **5** и фенилацетиленом **10**.



	Катализатор	Температура	Соотношение 5 : 46 : 47
1	$\text{PdCl}_2 / \text{PPh}_3$	65°C	0 : 1 : 1.2*
2	Катализатор Херрманна	65°C	2.3 : 0 : 1*
3	$\text{PdCl}_2 / (1\text{-Ad})_2\text{PbN}$	65°C	0 : 1 : 0 Выход (46) 70%**

* по данным ЯМР ^1H ; ** выделено в индивидуальном виде

Мы нашли, что каталитическая система $\text{PdCl}_2\text{-(1-Ad)}_2\text{PbN}$ явилась оптимальной для карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **5** с фенилацетиленом **10**. Региоизомерные алкинилкетоны синтезировали путем Pd-катализируемой реакции карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **5** с фенилацетиленом **10** и 4-метоксифенилацетиленом **48** в присутствии $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (1.5 экв.) в качестве источника монооксида углерода. Реакция протекала в MeCN с за 5 ч при температуре 65°C и приводила к соответствующим 1-(3-арил-1-оксо-проп-2-ин-1-ил)-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинам **46** и **49** (Схема 9).

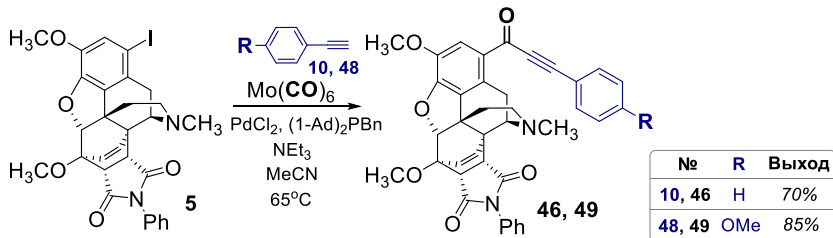
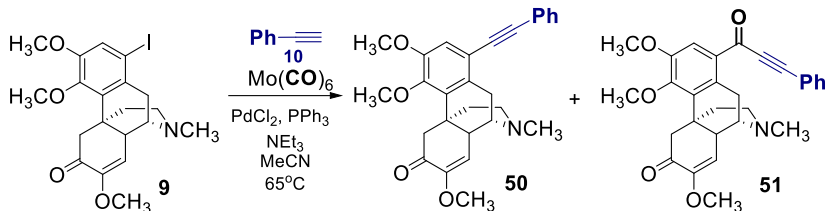


Схема 9. Синтез 1-(3-арил-1-оксо-проп-2-ин-1-ил)-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов **46** и **49**.

В найденных условиях исследована реакция карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-4-*O*-метилсиноменина **9**. Взаимодействие 1-иод-4-*O*-метилсиноменина **9** с фенилацетиленом **10** в присутствии $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (1.5 экв.), каталитической системы PdCl_2 и PPh_3 привело к образованию двух продуктов: 4-*O*-метил-1-(фенилэтинил)синоменина **50** и алкинилкетона **51** в соотношении 1:1.4 по данным ЯМР (Табл. 2, пример 1).

Таблица 2. Каталитические системы для карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-4-*O*-метилсиноменина **9** и фенилацетилена **10**.



	Катализатор	Температура	Соотношение 9 : 50 : 51
1	$\text{PdCl}_2 / \text{PPh}_3$	65°C	0 : 1 : 1.4*
2	$\text{PdCl}_2 / (1\text{-Ad})_2\text{PBn}$	65°C	0 : 0 : 1 Выход (50) 84%**

*по данным ЯМР ^1H ; ** выделено в индивидуальном виде

Карбонилирование-кросс-сочетание 1-иод-4-*O*-метилсиноменина **9** с арилацетиленами **10**, **48** и **54** в присутствии $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (1.5 экв.) и катализатора Беллера приводило к 1-(3-арил-1-оксо-проп-2-ин-1-ил)-4-*O*-метилсиноменинам **51-53** с выходами 40-84% (Схема 10).

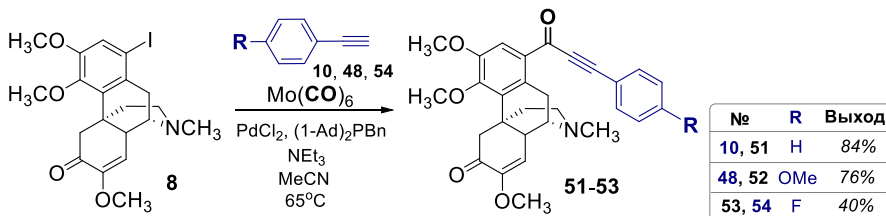


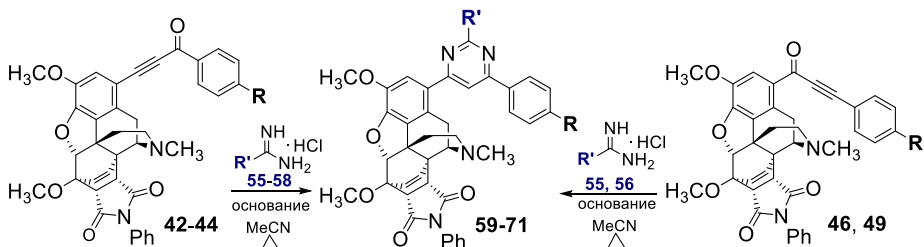
Схема 10. Синтез 1-(3-арил-1-оксо-проп-2-ин-1-ил)-4-*O*-метилсиноменина **51-53**.

Таким образом, предложены подходы к синтезу изомерных α,β -ацетиленовых кетонов 4-*O*-метилсиноменина и 6,14-эндо-этенотетрагидротротебаина, представляющие широкие возможности для дальнейших модификаций структуры данных алкалоидов. Показана высокая эффективность катализатора Беллера в реакции карбонилирования-кросс-сочетания с участием 1-иодпроизводных

тетрагидротейбаина или 4-*O*-метилсиноменина, арилалкинов и гексакарбонила молибдена в качестве источника монооксида углерода.

4. Получение производных ряда 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина и 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-4-*O*-метилсиноменина

Нами показано, что циклоконденсация алкинилкетонов **42-44**, **46**, **49** с гидрохлоридами ацетамида **55**, бензамида **56**, гуанидина **57** или 4-нитробензамида **58** в присутствии основания приводит к целевым 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаинам с хорошими выходами. Кипячением в течение 8 ч соединений **42-44**, **46**, **49** с гидрохлоридом ацетамида **55** в ацетонитриле с добавлением 5 экв. Na₂CO₃ были получены пиримидины **59**, **63**, **67**, **70** соответственно, с выходом около 80%. При конденсации алкинилкетонов **42-44** с гидрохлоридом гуанидина **57** в качестве основания использовали 10 экв. Cs₂CO₃, кипячение проводили также в ацетонитриле в течение 8 часов, выход производных **62**, **66** и **69** составил 50-65%. Циклоконденсация **42-44** с гидрохлоридом бензамида **56** успешно протекала в присутствии K₂CO₃ с образованием соединений **60**, **64**, **68** и **71** с выходом 62-80%. Используя Cs₂CO₃ в качестве основания в реакции алкинонов **42** и **43** с гидрохлоридом 4-нитробензамида **58**, были выделены 2,4,6-тризамещенные пиримидины **61** и **65** с выходами 76% и 78%, соответственно (Схема 11).



№	R	R'	Основание	Выход	№	R	R'	Основание	Выход
59	F	Me	Na ₂ CO ₃	80%	63	Br	Me	Na ₂ CO ₃	81%
60	F	Ph	K ₂ CO ₃	70%	64	Br	Ph	K ₂ CO ₃	80%
61	F	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	Cs ₂ CO ₃	78%	65	Br	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	Cs ₂ CO ₃	76%
62	F	NH ₂	Cs ₂ CO ₃	65%	66	Br	NH ₂	Cs ₂ CO ₃	55%
67	OMe	Me	Na ₂ CO ₃	81%	68	OMe	Ph	K ₂ CO ₃	62%
69	OMe	NH ₂	Cs ₂ CO ₃	50%	70	H	Me	Na ₂ CO ₃	83%
71	H	Ph	K ₂ CO ₃	76%					

Схема 11. Синтез 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных 6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина по положению C-1 **59-71**.

С целью оптимизации процесса получения пиримидиновых производных нами была показана возможность проведения реакции кросс-сочетания-циклоконденсации одnoreакторным методом. С использованием указанной выше каталитической системы (Pd[(PPh₃)₂]Cl₂, PPh₃, CuI, NEt₃) реакция терминального

ацетилен **8** и 4-фторбензоилхлорида **39** или 4-бромбензоилхлорида **40** в течение 2 ч в толуоле приводит к алкинилкетонам **42** и **43**, соответственно. После упаривания толуола, реакционную смесь растворяли в ацетонитриле и проводили последующую циклоконденсацию с гидрохлоридом ацетамидина **55**. Выход целевых производных **59** и **63** составлял 57 % и 47 %, соответственно (Схема 12).

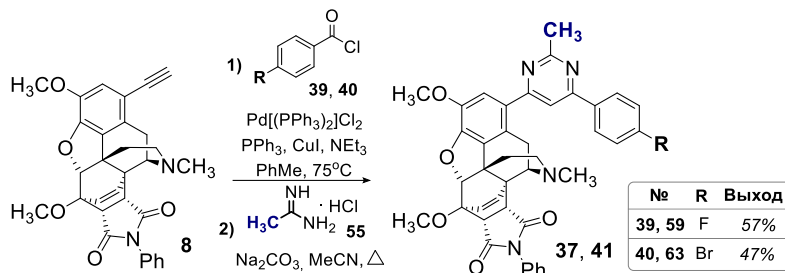


Схема 12. Синтез пиримидиновых производных **59** и **63** методом «one-pot».

Конденсацию алкинилкетонов **45**, **51-53** с гидрохлоридом ацетамидина **55**, гидрохлоридом бензамидина **56** и гидрохлоридом 3-метоксибензамидина **72** проводили при кипячении в MeCN в присутствии основания K₂CO₃. В результате реакции получили целевые 1-(пиримидинил)замещенные производные синоменина **73-80** с выходами 41%-70% (Схема 13).

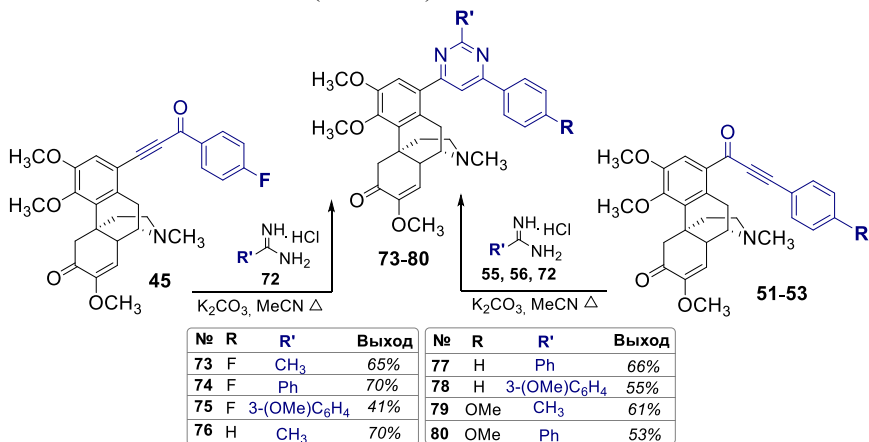


Схема 13. Синтез 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных 4-О-метилсиноменина по положению С-1 **73-80**.

Таким образом, получены производные ряда 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина и 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-4-О-метилсиноменина циклоконденсацией региоизомерных алкинилкетонов с гидрохлоридами амидинов.

Показана возможность проведения реакции кросс-сочетания-циклоконденсации одnoreакторным методом.

5. Превращения 1-(пиримидинил)замещенных производных 6,14-эндо-этен-[N'-фенил-(7α,8α-пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина

Нами изучены условия восстановления N'-фенилсукцинимидного фрагмента полученных пиримидиновых производных 7,8-(N'-фенилпирролидин-2',5'-дионо)-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов. Найдено, что действие NaBH₄ в кипящем ТГФ на производные **59**, **60**, **62-64**, **66-69** приводило к восстановлению карбонильной группы при С-2' атоме углерода с получением соответствующих пиримидиновых производных 7,8-[N'-(фенил-(2'α-гидрокси-5'-оксопирролидино))]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов **81-89** с выходами 60-80% (Схема 14). Реакция указанных соединений характеризуется регио- и стереоселективностью. По всей видимости, селективность восстановления обусловлена расположением метокси- группы в положении С-6 и 6,14-этенового мостика, тем самым направляя подход тетраэдрического боргидрид-аниона с наименее стерически затрудненной стороны.

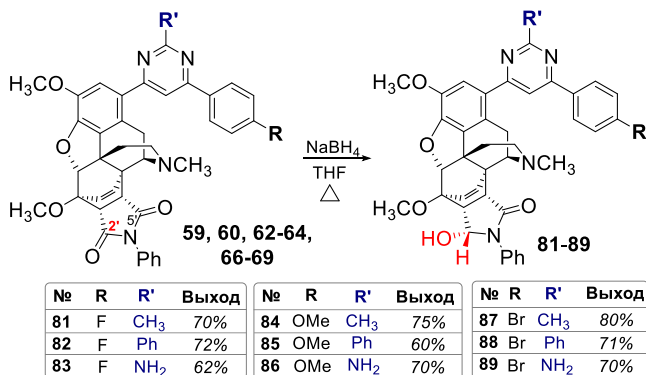


Схема 14. Синтез пиримидиновых производных 7,8-[N'-(фенил-(2'α-гидрокси-5'-оксопирролидино))]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **58-66**.

Известно, что 7,8-(N-сукцинимидо)орипавины обладают большей селективностью связывания с опиоидными рецепторами по сравнению с соответствующими тетрагидротебаиновыми производными, проявляя высокую анальгетическую активность [Шульц Э.Э. и др. Хим-фарм. журнал. – 2007. – Т. 41. – № 2. – С. 15-18]. Переход к ряду пиримидинилзамещенных 7,8-[N'-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотетрагидроорипавинов возможен путем O-деметилирования соответствующих производных тетрагидротебаина. Мы нашли, что действие избытка раствора VBr₃ в хлороформе на соединения **61**, **63** и **65**

приводит к 6-*O*-деметилорвинолам **90-92** с выходами 50-90% (Схема 15). Как видно, наряду с *O*-деметилированием арилметилового эфира в положении С-3 протекает *O*-деметилирование метилового эфира в положении С-6.

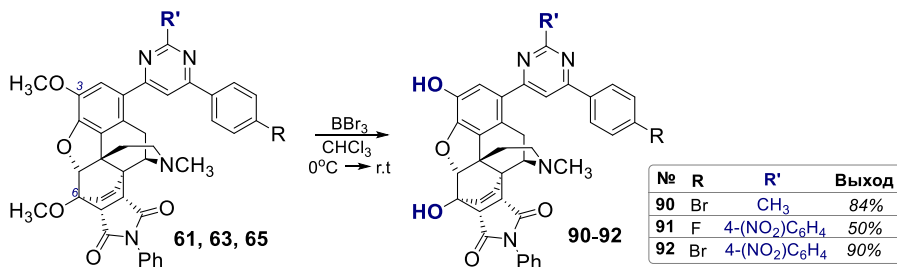


Схема 15. *O*-Деметилирование пиридиновых производных 7,8-[*N'*-(фенилдиоксипирролидино)]-6,14-эндо-этенотейбаина **61**, **63** и **65**.

Таким образом, найдены условия селективных превращений 1-пиримидинотетрагидротейбаинов. Установлено, что восстановление 7 α ,8 α -(*N'*-фенилпирролидиндионо)-1-пиримидинилтетрагидротейбаинов действием NaBH₄ в тетрагидрофуране протекает по С-2' карбонильной группе пирролидиндионового цикла и приводит к образованию 6,14-мостиковых 2' α -гидрокси-5'-оксипирролидинотетрагидротейбаинов. Показано, что реакция *O*-деметилирования арилметилового эфира в положении С-3 пиридинсодержащих аннелированных тетрагидротейбаинов действием избытка BBr₃ в хлороформе, сопровождается 6-*O*-деметилированием алкилметилового эфира и приводит к образованию 6-*O*-деметилорипавинов.

6. Взаимодействие 4-*O*-метилсиноменина и 14-гидрокси Кодеина с реагентом Рупперта-Пракаша. Синтез 6-трифторметилзамещенных 6-дезоксиморфинанов

Введение фторсодержащих заместителей в структуру биологически активных веществ представляет большой интерес для медицинской химии. Разнообразие фторирующих реагентов позволяет селективно модифицировать полифункциональные соединения. Наиболее доступным и удобным реагентом для трифторметилирования карбонильных соединений является трифторметилтриметилсилан (CF₃SiMe₃, реагент Рупперта-Пракаша). Трифторметил-анион генерируется *in situ* из CF₃SiMe₃ в присутствии фторида тетрабутиламмония (ТВАФ).

Мы показали, что взаимодействие 4-*O*-метилсиноменина **3** с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии каталитического количества ТВАФ в ТГФ сопровождается нуклеофильным присоединением трифторметил-аниона по атому углерода С-6. Данная реакция протекает стереоселективно с образованием

единственного продукта - силокси-эфира **93**, выделенного с выходом 85% после колоночной хроматографии. Последующее снятие триметилсилильной группы 1 экв. TBAF приводит к 4-*O*-метил-6-трифторметилсиноменулю **94** с выходом 80% (Схема 16). Доступность соединения **94** обусловила интерес к дальнейшей модификации.

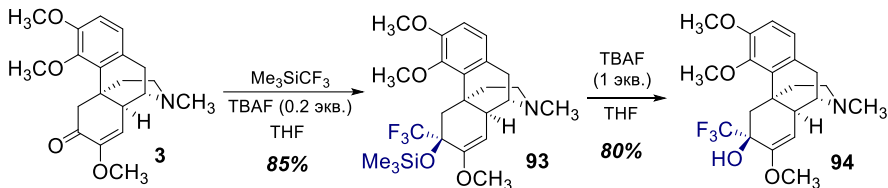


Схема 16. Взаимодействие 4-*O*-метилсиноменина **3** с реагентом Рупперта-Пракаша.

Ранее было показано, что дегидратация третичных трифторалкильных спиртов достаточно гладко протекает при действии избытка SOCl_2 и пиридина в присутствии каталитического количества DMAP. Мы показали, что действие указанной системы на 4-*O*-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ол **94** сопровождалось образованием более устойчивой формы аллильного катиона. Последующее присоединение нуклеофила приводило к образованию 8β-хлор-6-трифторметил-4-*O*-метилсиноменина **95** (выход 63%) в качестве единственного выделенного продукта реакции (Схема 17).

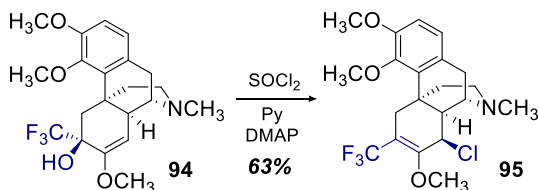


Схема 17. Действие системы SOCl_2 / Py в присутствии каталитического количества DMAP на 4-*O*-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ол **94**.

Для оценки влияния пространственной конфигурации цикла D морфинанового остова на стереоселективность нуклеофильного присоединения трифторметил-аниона по положению С-6, проведена реакция 14-гидрокси Кодеина **96** с реагентом Рупперта-Пракаша. 14-Гидрокси Кодеин **96** является продуктом окисления тебаина **2** и содержит в своей структуре карбонильную группу С-6. Взаимодействие Me_3SiCF_3 на 14-гидрокси Кодеин **96** в присутствии каталитического количества TBAF в ТГФ приводит к продукту нуклеофильного присоединения трифторметил-аниона по карбонильной группе -

силокси-эфиру **97** с выходом 87%. Последующее десилилирование **97** приводит к 6-трифторметил-14-гидроксикодеину **98** (Схема 18).

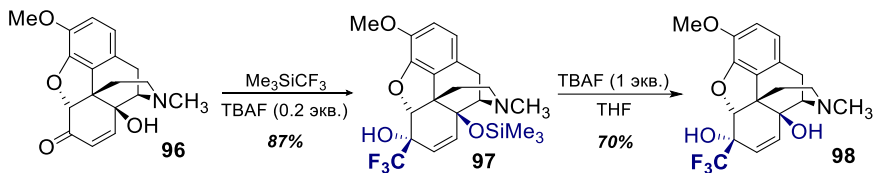


Схема 18. Взаимодействие 14-гидроксикодеина **96** с реагентом Рунперта-Пракаша.

Стоит отметить, что подход нуклеофила к атому углерода С-6 производных **3** и **96** осуществляется с разных сторон, что, по всей видимости, можно объяснить строением остова алкалоидов и влиянием кольца D.

Таким образом, предложены эффективные способы введения трифторметильной группы по положению С-6 4-*O*-метилсиноменина и 14-гидроксикодеина. Новые трифторметилзамещенные производные 4-*O*-метилсиноменина **93**, **94** и 14-гидроксикодеина **97**, **98** открывают дополнительные возможности для направленных модификаций алкалоидов синоменина **1** и тебаина **2** и получения селективных биологически активных агентов.

7. Биологическая активность некоторых полученных соединений

На базе отделения биологии и химии Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского, к.б.н. Раваевой М.Ю., изучено обезболивающее действие синтезированных 1-пиримидинозамещенных производных 6,14-*эндо*-этенотетрагидртебаина на самцах крыс в тесте отведения хвоста («Tail Flick»). Соединения **8**, **59**, **63**, **67**, **70** в дозах 1 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг. В ряду исследованных соединений только соединение **63**, содержащее 4-бромфенильный заместитель в положении С-6 пиримидинового кольца, обладало достоверным обезболивающим эффектом при введении в дозе 1 мг/кг (латентное время отведения хвоста составило 8.7 ± 1.3 с, МРЕ 41.3%). Увеличение дозы агента **63** снижало эффективность анальгетического эффекта. Для пиримидинилзамещенных производных **59**, **67**, **70** и алкина **8** наблюдался дозозависимый эффект: увеличение дозы вводимого агента от 1 до 10 мг/ кг приводило к увеличению времени возникновения болевой реакции.

В ЛФИ НИОХ СО РАН, к.б.н. Баевым Д.С., исследовано сродство некоторых полученных пиримидиновых производных тетрагидртебаина к μ -опиоидному рецептору. Аффинность связывания сравнивалась с селективным агонистом μ -опиоидных рецепторов BU72 и энкефалин-подобным пептидомиметиком DAMGO. Данные *in silico* позволяют предположить участие μ -опиоидных рецепторов в механизме обезболивающего действия гибридных соединений нового типа,

включающих фрагменты арилпиримидина и 7,8-[*N'*-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина.

На базе ИМПЗ НГУ, Покровским М.А., изучалась цитотоксичность пиримидиновых производных 4-*O*-метилсиноменина **74-80** в отношении опухолевых клеточных линий рака молочной железы (MCF-7) и глиобластомы человека (SNB19 и T98G). Определяли концентрацию вещества, ингибирующую жизнеспособность опухолевых клеток на 50% (GI₅₀). Использовали стандартный МТТ-тест, позволяющий спектрофотометрически оценивать количество живых клеток. Синтезированные конъюгаты 4-*O*-метилсиноменина с арилпиримидинами ингибировали рост опухолевых клеток человека. Характерно, что соединения **74, 75, 76, 77, 80** проявили селективную цитотоксичность в отношении клеточных линий рака молочной железы (MCF-7). Их эффект на этой линии клеток находился на уровне используемого в медицине препарата доксорубин.

Заключение и выводы

1. Предложены методы селективного синтеза 1-(1,2,3-триазол-4-ил)замещенных изохинолиновых алкалоидов на основе реакции азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина и 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина с азидами различного строения в присутствии катализатора на основе соединений меди (I).

2. Реакцией кросс-сочетания 1-этинил-7,8-[*N'*-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина или 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина с хлорангидридами бензойных кислот синтезировали соответствующие алкинилкетоны, конденсацией которых с гидрохлоридами амидинов в ацетонитриле в присутствии основания получали 1-пиримидинозамещенные производные. Изучено действие различных оснований на выход продуктов реакции гетероциклизации, предложены условия получения пиримидиновых конъюгатов указанных алкалоидов однореакторным методом.

3. Разработаны эффективные методы синтеза изомерных алкинилкетонов 7,8-[*N'*-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотебаина и 4-*O*-метилсиноменина на основе карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-7,8-[*N'*-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина или 1-иод-4-*O*-метилсиноменина с арилацетиленами в присутствии гексакарбонила молибдена. Найдено, что удобными условиями формирования α,β -ацетиленовых кетонов является использование ди(1-адамантил)бензилфосфина в качестве лиганда и хлорида палладия в качестве источника палладия (катализатора Беллера).

4. Изучены некоторые превращения 7,8-аннелированных 1-(пиримидинил)тетрагидротебаинов. Показано, что восстановление 1-пиримидинил-7 α ,8 α -(*N'*-фенилсукцинимидо)тетрагидротебаинов действием боргидрида натрия в

тетрагидрофуране протекает регио- и стереоселективно с образованием (2' α -гидрокси-5'-оксопирролидино)тетрагидротейбаинов. *O*-Деметилирование арилметилового эфира в положении С-3 1-(пиримидинил)тетрагидротейбаинов действием BBr_3 в хлороформе сопровождается *O*-деметилированием эфира в положении С-6 остова и приводит к соответствующим (6-*O*-деметил)-1-(пиримидинил)-тетрагидроорипавинам.

5. Разработан метод селективного синтеза 6-трифторметилзамещенных производных алкалоидов 4-*O*-метилсиноменин-6-ола и 14-гидроксикодина, протекающий под действием реагента Рупперта-Пракаша в присутствии тетрабутиламмоний фторида путем нуклеофильного присоединения трифторметил-аниона по атому углерода С-6.

6. На базе отделения биологии и химии Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского исследована аналгетическая активность впервые синтезированных конъюгатов 7,8-пирролидиндионо-6,14-*эндо*-этенотетрагидротейбаинов с 6-арилпиримидинами, и найдены перспективные агенты. В результате первичного тестирования *in vitro* на базе Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ в ряду конъюгатов 4-*O*-метилсиноменина с арилпиримидинами выявлены ингибиторы роста опухолевых клеток человека, действие которых на клеточные линии рака молочной железы аналогично действию доксорубина.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **А.О. Finke**, M.Y. Ravaeva, V.I. Krasnov, I.V. Cheretaev, E.N. Chuyan, D.S. Baev, E.E. Shults Cross-coupling-cyclocondensation reaction sequence to access a library of ring-C bridged pyrimidinotetrahydrothebaines and pyrimidinotetrahydrooripavines. *ChemistrySelect.* – 2021. – V. 6. – N 29. – P. 7391–7397.

2. **А.О. Finke**, V.G. Kartsev, E.E. Shults Synthesis of sinomenine alkaloid derivatives containing a pyrimidine substituent in ring A. *Chem. Heterocyclic Compd.* – 2021. – V. 57. – N 9. – P. 934-943.

3. **А.О. Финке**, Э.Э. Шульц. Регио- и стереоселективный синтез конъюгатов 7,8-(*N*-фенилпирролидино)-6,14-*эндо*-этенотетрагидротейбаина с замещенными пиримидинами. Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», С. 94, Пансионат МГУ Красновидово, 17-20 января 2020 г. (устный доклад).

4. **А.О. Финке**, М.Ю. Раваева, Д.С. Баев, Э.Э. Шульц. Хемоселективный подход к 1-пиримидино-7,8-(*N*-фенилпирролидино)-6,14-*эндо*-этен-6,7,8,14-

тетрагидроорипавинам, основанный на последовательности реакций кросс-сочетания–гетероциклизации. Сборник тезисов докладов Первой всероссийской школы по медицинской химии для молодых ученых MEDCHEMSCHOOL2021, С. 134. Новосибирск, 4-9 июля 2021 г. (устный доклад).

5. К.Р. Cheremnykh, **А.О. Finke**, V.A. Savel'yev, E.E. Shults. Multicomponent design and step-economy synthesis of new pharmacologically promising agents based on plant alkaloids. Abstract 14-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. P. 9. Tashkent. Uzbekistan. October 7-8, 2021 г. (плeнарный доклад).

6. **А.О. Финке**, Е.А. Морозова, Т.Г. Толстикова, Э.Э. Шульц. Синтез модифицированных по кольцу А производных алкалоидов синоменина и тетрагидробаина по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений, «КОСТ-2021», С. 306. Сочи, Россия, 2021 г. (стендовый доклад)

7. **А.О. Финке**, Э.Э. Шульц. Синтез и изучение новых производных алкалоида синоменина. Сборник тезисов, СТОС-2022, С. 121. Шерегеш, Россия, 20-26 марта 2022 г. (устный доклад).