

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Черемных Кирилла Павловича «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Алкалоиды, выделяемые из растений семейства лютиковых, представляют собой ценные природные соединения с выраженной биологической активностью. Основной проблемой медицинского применения таких алкалоидов является их высокая токсичность. Вместе с тем, показано, что модификация структуры алкалоидов позволяет не только снизить общую токсичность соединений, но и изменить их биологические свойства. В этой связи, направление диссертационной работы Черемных К. П., разработка методов модификации структуры природных алкалоидов на примере лаппаконитина и модельных соединений, а также получение информации по взаимосвязи строения вещества и его биологической активности, безусловно, является актуальной задачей.

Целью диссертационной работы Черемных К. П. является селективная модификация структуры дитерпенового алкалоида лаппаконитина и модельного соединения метилового эфира антраниловой кислоты с введением гетероциклических фрагментов на основе превращений соответствующих α,β -ацетиленовых кетонов, генерированных в условиях металлокомплексного катализа.

Текст диссертации (включая приложения) изложен на 145 страницах машинописного текста и содержит 31 таблицу, 66 схем и 11 рисунков. Работа состоит из введения, списка сокращений, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 165 наименований, и приложения. Материалы диссертации изложены в виде 2 статей (все публикации в журналах из списка ВАК) и тезисов 6 докладов, сделанных на конференциях различного уровня.

Литературный обзор диссертационной работы посвящен применению α,β -ацетиленовых кетонов в синтезе гетероциклических соединений. В рамках литературного обзора автором проанализированы и систематизированы имеющиеся данные о подходах к получению широкого круга гетероциклических соединений с помощью α,β -ацетиленовых кетонов. Рассмотрены основные факторы, определяющие направление протекания реакций, регио- и стереоселективность процессов. На основе анализа имеющейся информации автором была выбрана стратегия диссертационного исследования и основные направления работы.

Общая часть работы представлена в главе 2 диссертации, состоящей из семи разделов.

В первом разделе приведено обоснование выбора объектов исследования - 5'-этиниллаппаконитина, синтезированного по литературной методике, а также метилового эфира 5-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты, получаемого из коммерчески доступного метилового эфира 5-иод-N-ацетилантраниловой кислоты.

Второй и третий разделы посвящены исследованию подходов к синтезу 2,4,6-тризамещенных пиримидинов, содержащих фрагмент метилового эфира N-ацетилантраниловой кислоты (раздел 2) или лаппаконитина (раздел 3). В ходе исследований автором изучены особенности протекания реакции кросс-сочетания метилового эфира 5-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты с хлорангидридами арилкарбоновых и коричных кислот и последующей циклоконденсации продуктов с замещенными амидинами. Установлено, что эффективной каталитической системой для проведения кросс-сочетания является система на основе комплекса палладия с ди(1-адамантил)бензилфосфином. При использовании данной системы реакции протекают с высоким выходом. Кроме того, показана возможность получения целевых 2,4,6-тризамещенных пиримидинов путем проведения двух последовательных реакций (кросс-сочетания и циклоконденсации) в режиме *one-pot* синтеза. В случае реакции 5'-этиниллаппаконитина вышеуказанный катализатор оказался неэффективен, однако автору удалось достичь приемлемого выхода продукта кросс-сочетания при использовании каталитической системы на основе

комплекса бис(трифенилфосфин) палладия с добавкой иодида меди (I). Дальнейшая циклоконденсация с соответствующими амидинами позволила получить различные замещенные пиримидины, содержащие фрагмент лаппаконитина, с хорошими выходами.

Четвертый раздел посвящен исследованию реакции получения алкинилкетонов изомерного строения путем реакции эфира 5-галоген-N-ацетилантраниловой кислоты или 5'-иодлаппаконитина с фенилацетиленом в присутствии источников СО и их последующей циклоконденсации в соответствующие замещенные пиримидины. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании в качестве источника СО карбонила молибдена и каталитической системы на основе комплекса палладия с ди(1-адамантил)бензилфосфином.

Пятый и шестой разделы посвящены изучению возможности применения продуктов кросс-сочетания метилового эфира 5-этинил-N-ацетилантраниловой кислоты и хлорангидридов арилкарбоновых кислот (раздел 5) и аналогичных производных лаппаконитина (раздел 6) для получения пятичленных гетероциклических соединений - 3,5-дизамещенных изоксазолов. В результате была показана возможность получения целевых изоксазолов путем реакции исходных аддуктов с солянокислым гидроксиламином в присутствии слабого основания в среде ацетонитрила. Реакция при этом протекала с высокой региоселективностью. Кроме того, была показана возможность получения 4-галогенпроизводных замещенных оксазолов. Для получения оксазол-содержащих производных лаппаконитина был предложен одnoreакторный метод синтеза, включающий кросс-сочетание 5'-этиниллаппаконитина с хлорангидридом арилкарбоновой кислоты, взаимодействие продукта с гидроксиламином и дегидратацию полученного 5-гидроксидигидроизоксазола.

Седьмой раздел посвящен исследованию биологической активности некоторых из полученных соединений. Совместно с коллегами ряд полученных соединений был протестирован на цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам человека, а также на анальгетическую активность. В результате были

выявлены перспективные ингибиторы роста опухолевых клеток, а также определены соединения-лидеры, перспективные для дальнейшего изучения анальгетической активности.

В экспериментальной части (глава 3) автором подробно описаны экспериментальные процедуры, подтверждающие данные, описанные в главах 3 и 4 диссертации, а также приведены спектральные характеристики, подтверждающие строение и чистоту полученных соединений.

Завершают диссертационную работу выводы и список цитированной литературы. Выводы полностью отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения.

Практическая ценность диссертационной работы К. П. Черемных заключается в разработке методов направленной структурной модификации дитерпеновых алкалоидов, содержащих ароматический заместитель. Экспериментальные результаты исследования процессов Pd-катализируемого кросс-сочетания с участием дитерпеновых алкалоидов могут быть использованы для разработки методов каталитических превращений сложных полифункциональных соединений.

Принципиальных замечаний при прочтении диссертации не возникло. Работа выполнена на высоком научном уровне, экспериментальные результаты достоверны и подтверждены результатами физико-химических исследований. По содержанию работы есть следующий вопрос:

При исследовании биологической активности новых производных лаппаконитина в тексте не уделяется внимания общей токсичности этих веществ, хотя применение самого лаппаконитина ограничено в том числе его токсичностью. При этом в промежуточных выводах указано, что новые соединения менее токсичны. Проводились ли исследования общей токсичности полученных соединений, или есть ли какие-либо данные по этому вопросу?

Вопрос по работе носит частный характер и не снижает ее научной ценности.

Автореферат и опубликованные работы исчерпывающе отражают содержание диссертации.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 и является научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи разработки новых каталитических процессов синтеза арилсодержащих алкинилкетонов, получения различных гетероциклических соединений с их использованием, а также функционализации дитерпеновых алкалоидов с применением разработанных методов.

На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации Черемных Кирилл Павлович достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Приходько Сергей Александрович, кандидат химических наук (специальность 02.00.15 - Кинетика и катализ), старший научный сотрудник Лаборатории каталитических процессов синтеза элементоорганических соединений Института катализа СО РАН, e-mail: spri@catalysis.ru, тел. +79030492081

«31» августа 2020 г.

Подпись Приходько С.А. **удостоверяю:**

Ученый секретарь ИК СО РАН, д.х.н.



Козлов Д.В.

ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ИК СО РАН), пр. академика Лаврентьева 5, Новосибирск, Россия, 630090, тел.: +7(383)330-82-69, факс: +7(383)330-80-56, эл. почта: bic@catalysis.ru