

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора Института
нефтехимии и катализа -
обособленное структурное
подразделение Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского
центра Российской академии наук
д.х.н., профессор РАН

А.Р.Туктаров

26 августа 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Черемных Кирилла Павловича** “Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антралилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Поиск веществ, обладающих лекарственными свойствами, является в настоящее время одной из самых актуальных задач. Как известно, исследования в этом направлении связаны с выделением или получением полусинтетических производных природных соединений, изучением их активности, а также получением синтетических препаратов. Комбинация этих подходов – направленная синтетическая модификация структуры природных веществ, уже обладающих лечебными свойствами, является особенно актуальной. Именно в рамках такого подхода выполнено диссертационное исследование Черемных Кирилла Павловича.

Дитерпеновые алкалоиды, выделенные из растений семейства Ranunculaceae, обладают замечательными биологическими эффектами. Несмотря на высокую токсичность, некоторые из этих соединений применяются в традиционной медицине народов Азии. Ингибирующее или агонистическое действие на различные ионные каналы тесно связаны с биологическими эффектами дитерпеновых алкалоидов, нацеленных, соответственно, на сердечно-сосудистую или центральную нервную системы.

Эти алкалоиды обладают уникальной химической структурой. Химическая модификация алкалоида лаппаконитина может включать превращения в дитерпеновой основе, а также ароматическом фрагменте, который представляет собой остаток

антраниловой кислоты. Высокая полифункциональность соединения с одной стороны предопределяет легкость его модификации, но с другой стороны требует тщательного подбора, как субстратов, так и реагентов.

В связи с этим важной задачей химиков-синтетиков является получение на основе нативных растительных веществ новых соединений, которые характеризуются высокой специфической физиологической активностью и лучшей биодоступностью. С этой точки зрения, диссертационная работа Черемных Кирилла Павловича является весьма актуальной, поскольку связана с поиском методов модификации дитерпенового алкалоида лаптаконитина. Суть представленного исследования заключается в разработке методов селективной модификации лаптаконитина по антранилатному фрагменту с введением дополнительных пиримидиновых или изоксазольных заместителей, выявлению закономерностей и факторов, определяющих выход и состав продуктов. Примечательно, что для отработки таких подходов выбрано модельное соединение – метиловый эфир антраниловой кислоты.

Об актуальности проведенного исследования свидетельствует поддержка работы грантами Российского научного фонда и РФФИ.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения, содержащего результаты испытаний синтезированных диссертантом соединений. Текст работы изложен на 145 страницах. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 165 работ.

Литературный обзор выполнен на тему « **α,β -Ацетиленовые кетоны в синтезе некоторых гетероциклических соединений**» (40 стр.). В обзоре проведен анализ способов синтеза гетероциклических соединений (пиразолов, изоксазолов, пирролов, 1,2,3-триазолов, пиримидинов, пиридинов, 1,2-тиадиазинов, 1,3-оксазинов, бензодиазепинов, бензотиазепинов). Гетероциклические каркасы являются важным структурным мотивом биологически активных соединений и фармацевтических препаратов, поэтому синтез таких структур находится в центре внимания химиков-синтетиков. В этом контексте в последние десятилетия все большее внимание уделяется так называемому одnoreакторному мультикомпонентному синтезу гетероциклов, инициированному катализом комплексами переходных металлов. Автором рассмотрены мультикомпонентные подходы к синтезу пирролов, пиримидинов и пиридинов, основанные на реакциях гетероциклизации и 1,3-диполярного циклоприсоединения активированной тройной связи. При этом обсуждены вопросы регио- и стереоселективности образования продуктов. Обзор изложен с привлечением 88

литературных источников, из которых 32 работы опубликовано за последние 5 лет. В завершении анализа литературного материала диссертант делает вывод о важности развития исследований по созданию одnoreакторных многокомпонентных схем синтеза гетероциклов на основе алкинилкетонсв.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов». Первый раздел посвящен синтезу производных метилового эфира антраниловой кислоты, содержащих пиримидиновый заместитель. Это исследование включало, с одной стороны, последовательный синтез алкинилкетонсв и их реакции с амидами, где основная задача заключалась в подборе эффективной каталитической системы, а с другой стороны – разработку одnoreакторных методик синтеза пиримидинов с использованием карбонилирования-кросс-сочетания-циклизации на основе метилового эфира 5-иодантраниловой кислоты. Здесь автора ожидал определенный успех, который складывался из методически обоснованного использования гексакарбонила молибдена в качестве источника оксида углерода, ди(1-адамантил)бензилфосфоний бромида в качестве лиганда и хлорида палладия в качестве источника палладия в многокомпонентном последовательном синтезе тризамещенных пиримидинов. Эти условия были успешно применены в синтезе большого ряда пиримидинилсодержащих производных лапаконитина нового типа.

Автором предложен метод синтеза 4-бромзамещенных изоксазолов по реакции циклоконденсации-дегидратации алкинилкетонсв на основе метилового эфира антраниловой кислоты с гидрохлоридом гидросиламина на первой стадии. Предложенная стратегия мультикомпонентного синтеза использована для получения производных лапаконитина, содержащих фрагмент изоксазола. При этом выявлено значительное влияние природы арильного заместителя в образующемся *in situ* алкинилкетоне на скорость реакции гетероциклизации и состав продуктов.

На примере циклизации инон-О-метилоксима метилового эфира антраниловой кислоты под действием монохлорида иода разработан метод синтеза региоизомерного 4-иодзамещенного изоксазола, содержащего антранилатный заместитель в положении С-5.

Получив производные пиримидинов нового типа, диссертант уделил внимание изучению их биологической активности. Важным результатом явилось обнаружение высокой селективной антипролиферативной активности (цитотоксичности) в отношении опухолевых клеток человека для некоторых соединений (из 19 производных) и попытка определения циклин-зависимых киназ мишеней для проявления новыми соединениями противоопухолевой активности. Пиримидинилпроизводные лапаконитина были изучены в качестве анальгетических агентов.

Обращает на себя внимание грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C , корреляционные спектры, масс-спектрометрия).

Представленная К.П. Черемных работа является законченным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень. Диссертант провел широкое, оригинальное и плодотворное исследование, отличающееся цельностью, большим объемом информации и четкостью изложения.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертации.

В целом работа К.П. Черемных соответствует всем требованиям ВАК по новизне, актуальности, объему и качеству. На качестве диссертации мало отражаются отдельные неточности, недочеты.

По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре рассмотрены методы синтеза некоторых гетероциклических соединений на основе превращений α,β -ацетиленовых кетонов. При этом не ясно, что послужило критерием отбора определенных классов (перечисленных выше) гетероциклов.
2. Известно, что лапаконитин применяется в качестве анальгетического агента в китайской медицине. Известны арилзамещенные пиримидины, обладающие обезболивающим действием. В результате своего исследования диссертант определил некоторые соединения в качестве анальгетических агентов, перспективных для дальнейшего изучения. Но важным свойством лапаконитина является его антиаритмическая активность. Что можно сказать об антиаритмической или аритмической активности новых соединений?
3. В тексте диссертации встречаются опечатки, но их количестве незначительно.

Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути работы и носят рекомендательный характер.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы при проведении исследований на химическом факультете Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Уфимском институте химии УФИЦ РАН (Уфа), Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институте органической и физической химии им.

А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск).

По материалам диссертации опубликованы 2 научные статьи в рекомендованных ВАК РФ журналах (Химия гетероциклических соединений, Medicinal Chemistry Research). Результаты исследования представлены в материалах шести Российских и международных конференций.

На основании вышеизложенного можно констатировать, что диссертация Черемных Кирилла Павловича «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антралилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи по созданию оригинальных методик получения или генерирования *in situ* α,β -ацетиленовых кетонов на основе эфиров антралиловой кислоты и лаппаконитина, а также получения производных алкалоида лаппаконитина с фрагментами пиримидина или изоксазола на основе превращений обозначенных алкинилкетонов. Представленная работа является актуальным, цельным и завершенным исследованием, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Черемных Кирилл Павлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре ИНК УФИЦ РАН (протокол №3 от 20 августа 2020 г), присутствовали 24 чел. (категории научный персонал).

Ибрагимов Асхат Габдрахманович, доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия), зав. лабораторией гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН, главный научный сотрудник, доктор химических наук, e-mail: a.ibragimov@mail.ru; тел: 8 347 284-27-50.

Институт нефтехимии и катализа - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450075, Республика Башкортостан, город Уфа, проспект Октября, 141.

Телефон: +7 347 284-27-50; e-mail: ipc@ipc-ras.ru, ink@anrb.ru; Веб-сайт: <https://ipc-ras.ru/>

Я, Ибрагимов Асхат Габдрахманович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 003.049.01, и их дальнейшую обработку.

Подпись

25.08.2020 г.



Подпись д.х.н., проф. А.Г. Ибрагимова удостоверяю:

Ученый секретарь ИНК УФИЦ РАН, к.х.н.



Карамзина Д.С.