

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 003.049.01

на базе ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

г. Новосибирск

18 сентября 2020 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Черемных Кирилла Павловича на тему: «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., проф. Шульц Э.Э.

Официальные оппоненты:

Глушков Владимир Александрович, РФ, доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений, Институт технической химии УрО РАН (ИТХ УрО РАН) - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН.

Приходько Сергей Александрович, РФ, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории каталитических процессов синтеза элементоорганических соединений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (ИК СО РАН)

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа - Обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН)

На заседании присутствовали 16 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1.	Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., Председатель	02.00.03
2.	Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3.	Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Ученый секретарь	02.00.03
4.	Багрянская Елена Григорьевна	д.ф. – м.н., Член совета	01.04.17
5.	Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6.	Волчо Константин Петрович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7.	Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
8.	Салахутдинов Нариман Фаридович	чл.-корр. РАН, Член совета	02.00.03
9.	Третьяков Евгений Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
10.	Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11.	Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
12.	Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
13.	Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
14.	Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
15.	Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16.	Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Кворум у нас получился. Так что мы можем продолжить нашу работу и приступить к процедуре второй защиты. Пожалуйста.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

В диссертационный совет поступило заявление от Черемных Кирилла Павловича. Заявление подано 8-го июля 2020 года. В личном деле соискателя имеются все необходимые документы, а именно: заявление, поданное в диссовет, копия диплома Новосибирского государственного университета по специальности «фундаментальная и прикладная химия», справка о сдаче кандидатских экзаменов, список научных трудов, заключение организации, в которой выполнялась диссертация (Новосибирский институт органической химии), отзыв научного руководителя, отзыв ведущей организации (Институт нефтехимии и катализа, город Уфа), оба отзыва оппонентов, семь отзывов на автореферат, в общем, все необходимые документы имеются.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Можно приступить к заслушиванию доклада.

Черемных К.П.:

Приветствую, коллеги. Представляю вашему вниманию доклад по диссертационной работе на тему: «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа». Дитерпеновый алкалоид лаппаконитин вызывает интерес с точки зрения биологической активности. Гидробромид лаппаконитина является действующим веществом антиаритмического препарата. Для сульфата лаппаконитина установлена анальгетическая активность. Продуcentом дитерпеновых алкалоидов в природе являются растения семейства лютиковых. На слайде представлена ботаническая иллюстрация растения аконит, из корней которого выделяется алкалоид лаппаконитин.

Одним из направлений развития органической химии является химическая модификация природных соединений. Используя такой подход, удастся усилить биологическое действие, снизить дозировку, а также увеличить спектр биологической активности или снизить токсичность таких агентов.

Ранее в лаборатории медицинской химии был синтезирован 5'-бромлаппаконитин для которого в лаборатории фармакологических исследований была установлена антиаритмическая активность в дозировке ниже рабочей дозы лаппаконитина, а также его токсичность была ниже. Зарубежными коллегами было синтезировано карботриазольное производное лаппаконитина по атому азота N-20, для которого была установлена противовоспалительная активность. Удобным соединением для модификации ароматического фрагмента является метиловый эфир N – ацетилантраниловой кислоты.

Таким образом, целью работы являлась 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. Для этого были поставлены следующие задачи. Синтез

алкинилкетонів из метилового ефіра N-ацетилантранилової кислоти и изучение их реакций с некоторыми нуклеофильными реагентами. Изучение закономерностей взаимодействия 5'-этиниллапаконитина с хлорангидридами карбоновых кислот. Получение гибридных структур, содержащих фрагменты пиримидина и дитерпенового алкалоида лапаконитина, из алкинилкетонів лапаконитина, в том числе одnoreакторным методом. Разработка метода трехкомпонентного синтеза алкинилкетонів из метилового ефіра N-ацетил-5-иодантранилової кислоти или 5'-иодлапаконитина последовательностью реакций карбонилирование-кросс-сочетание. Синтез гибридных структур, содержащих фрагмент изоксазола и дитерпенового алкалоида лапаконитина, одnoreакторным методом. Определение структурных особенностей 2,4,6-тризамещенных пиримидинов, влияющих на цитотоксичность. Получение данных о взаимосвязи «структура-анальгетическая активность» в ряду пиримидинилзамещенных производных лапаконитина.

Исходя из удобного коммерчески доступного соединения метилового ефіра 5-иод-N-ацетилантранилової кислоти, было получено 5-этинилпроизводное 3, которое затем вводили в реакцию кросс-сочетания с ароматическими хлорангидридами в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ с CuI . Алкиноны 8 – 11 были получены с выходами от 51 до 82 %. В этих условиях была проведена реакция алкина 3 с диметоксикоричным хлорангидридом 12. Соответствующий продукт был получен с выходом 27 %. Увеличить выход продукта реакции удалось, используя в качестве каталитической системы PdCl_2 с $\text{Ad}_2\text{PBn}\cdot\text{HBr}$. В этих условиях из алкина 3, хлорангидридов 12 – 14 были получены соответствующие алкинилоны 15 – 17 с выходом от 55 до 62%.

Циклоконденсацию алкинонов 8 – 11 проводили с солями амидинов в присутствии соответствующего основания в ацетонитриле. Соответствующие продукты 2,4,6-тризамещенные пиримидины 21 – 30 были получены с выходом от 40 до 80 %.

Была показана возможность получения 2,4,6-тризамещенных пиримидинов «one-pot» одnoreакторным методом последовательностью реакций кросс-сочетание/циклоконденсация. Алкин 3 вводили в реакцию с хлорангидридом фторбензойной кислоты, затем добавляли ацетамидин или бензамидин. Были получены соответствующие продукты 30, 33 с выходами 40 и 60 % соответственно. Такой подход удалось использовать для синтеза бис-гетероциклических продуктов 34 – 38. Реакция с гетариламидами 31 и 32 протекала в метаноле в присутствии триэтиламина.

Ен-ин-кетоны 15 – 17 вводили в реакцию циклоконденсации с гидрохлоридом ацетамидина или бензамидина в присутствии карбоната натрия в ацетонитриле. Соответствующие продукты 39 – 42 были получены с выходом от 42 до 64 %. Отмечается, что реакция протекала по тройной связи и карбонильной группе, продуктов взаимодействия по двойной связи не наблюдалось.

В опробованных условиях была осуществлена реакция кросс-сочетания 5'-этиниллапаконитина с хлорангидридом фторбензойной кислоты. Соответствующий продукт был получен с выходом 20 %. Такой выход показался неприемлемым. Тогда реакцию кросс-сочетания проводили в бензоле с добавлением PPh_3 . Соответствующие алкинилкетоны лапаконитина 45 – 47 в этих условиях были получены с выходом от 78 до 90 %.

Циклоконденсацию полученных алкинонов лаппаконитина проводили с солями ацетамидина или гуанидина в присутствии соответствующего основания в ацетонитриле. Были получены продукты 48 – 52 с выходами от 81 до 95 %. Реакцию с гидрохлоридом 2-пиримидинамидина удалось провести в изо-пропаноле в присутствии в качестве основания триэтиламина. В этих условиях проводили реакцию с различными арил- и гетариламидами. Были получены соответствующие продукты 55 – 61 с выходами от 60 до 88%.

Для получения гетероциклических производных рациональным может быть использование подхода исходя из арилиодидов. Для этого нами была изучена реакция карбонилирования-кросс-сочетания арилиодидов эфиров N-ацетилантраниловой кислоты в присутствии различных источников СО с фенилацетиленом. Генерируемый *in situ* ацетилформиат вводили в реакцию с соединением 1 в присутствии фенилацетилена и каталитической системы ацетат палладия с трифенилфосфином. При нагревании в качестве продукта реакции было выделено соединение 65 замещение иода на фенилацетилен с выходом 70 %. Еще одним источником СО может являться гексакарбонилмолибдена. Используемая нами ранее каталитическая система хлорид палладия с диадамантилбензил фосфином была опробована в этих реакциях. Из соединения 63 в присутствии гексакарбонилмолибдена, фенилацетилена и такой каталитической системы при нагревании был получен продукт карбонилирования-кросс-сочетания 66 с выходом 87 %.

Такой подход удалось использовать для синтеза соответствующего алкинилкетона лаппаконитина. По реакции 5-иодлаппаконитина с фенилацетиленом и гексакарбонилмолибденом в этих условиях был получен продукт с выходом 78 %. Соединение 68 вводили в реакцию циклоконденсации с солями амидинов в присутствии соответствующего основания в ацетонитриле. Были получены продукты 51, 52 с выходом 92, 90 % соответственно. Такой подход имеет преимущество на две стадии в общей последовательности меньше, чем использование кросс-сочетания/циклоконденсации.

На примере пиримидинилпроизводных 51, 52, 70 и 71 была показана возможность получения целевых продуктов *one-pot* методом. Из 5-этинилаппаконитина, соответствующих хлорангидридов и солей амидинов в указанных условиях были получены продукты 51, 52, 70 и 71 с выходами от 70 до 75 %. Также одnoreакторной последовательностью карбонилирование/кросс-сочетание/циклоконденсация удалось получить продукты 51, 52 и выделить их с выходами 62 и 71 %.

Для получения производных изоксазола использовали реакцию алкинилкетона 10 с триметилсилилазидом в присутствии триэтиламина в ацетонитриле. В качестве продуктов реакции наблюдались производное изоксазола 73 и производное тетразола 74, в соотношении 2 к 1, суммарный выход составил 60 %. Также реакция с азидом натрия в присутствии уксусной кислоты и триэтиламина приводила из алкинилкетона 10 к продуктам 73 и 74 в соотношении 1 к 1 с суммарным выходом 60 %. Наилучшим для получения производного изоксазола оказались условия проведения реакции алкинилкетона с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии карбоната натрия в ацетонитриле. Соответствующий продукт был получен с выходом 80 %. Характерно, что во всех случаях реакция протекала региоселективно. В качестве продуктов

образовывались производные изоксазолов, содержащие антранильный фрагмент в положении С-3.

Были показаны возможности получения 4-галоген производных изоксазолов. В реакции электрофильного бромирования соединения 73 действием NBS в присутствии церийаммонийнитрата было получено бромпроизводное 77 с выходом 70 %. Реакция протекала как с одним эквивалентом церийаммонийнитрата, так и с 0.1 эквивалентом. Однако в отсутствие церийаммонийнитрата реакция не протекала. Еще одним подходом была последовательность реакций исходя из алкинилкетона 9, с гидрохлоридом метоксиамин в присутствии пиридина, сульфата натрия в метаноле. Был получен продукт, непредельный метоксиимин 79, с выходом 60 %. Какой из E, Z – изомеров образуется - не устанавливали, однако можно отметить, что реакция протекает стереоселективно. Также в качестве побочного продукта наблюдалось образование соединения 80, которое выделили с выходом 15%. Непредельный метоксиимин реагировал гладко с монохлоридом йода и было получено соединение 81 с выходом 88 %, содержащее в 4-м положении атом йода и антранильный заместитель в положении С-5.

Для синтеза производных лаппаконитина, содержащих фрагмент изоксазола, была использована последовательность реакций: кросс-сочетание 5-этиниллаппаконитина с хлорангидридами ароматических кислот, затем добавляли гидрохлорид гидроксиламина, карбонат натрия и ацетонитрил. В зависимости от заместителей в *in situ* образующихся алкинилкетонах реакция протекала с разной скоростью. Для образования продуктов из субстратов, содержащих донорные заместители, требовалось 16 часов. Тогда как полная конверсия алкинонов, содержащих акцепторные заместители, на стадии циклоконденсации протекала за 8 часов. Также заместители в алкинилкетонах оказывали различное влияние и на ход превращения. В случае субстратов, содержащих донорные заместители, продуктами циклоконденсации являлись производные изоксазола 85 и 88 с выходом 65 и 70 % соответственно. Тогда как в процессе реакции субстратов, содержащих акцепторные заместители, продукты наблюдались в виде смеси производных изоксазола и гидроксидигидроизоксазола, причем дальнейшее выдерживание реакционной массы не изменяло соотношение между этими формами. Для реакции фторфенилпроизводного соединения 84, 89 были выделены с общим выходом 73 %, а соотношение *a* : *b* составило 1.4 к 1. В случае CF₃ фенилпроизводного продукты реакции 87, 91 выделили с суммарным выходом 80 %, а соотношение *a* : *b* составило 1.3 к 1. Также обе формы образовывались и при реакции бромфенилпроизводного. Продуктами являлись соединения 86 и 90, однако гидроксидигидроизоксазольная форма в этом случае преобладала. Суммарный выход соединений 86 и 90 составил 70%.

Смена основания и растворителя на стадии циклоконденсации приводила к продуктам исключительно в форме гидроксидигидроизоксазолов, с выходами от 72 до 90 %.

Однако, с количественным выходом нам удалось преобразовать их в соответствующие производные изоксазола под действием пара-толуолсульфокислоты.

Сотрудниками института медицины и психологии НГУ была изучена цитотоксичность производных пиримидина, содержащих фрагмент антраниловой кислоты на различных клеточных линиях. Определяли GI50. В качестве препарата сравнения использовали доксорубин. Наиболее активными соединениями оказались 28, 36, 38 а также с 39 по 42.

Сотрудниками лаборатории фармакологических исследований была установлена анальгетическая активность новых пиримидинилпроизводных лаппаконитина, а также гидробромида лаппаконитина на мышах в дозах 25 и 5 мг в модели «уксусные корчи», в качестве препарата сравнения использовали диклофенак-натрий. На слайде представлены данные для соединений, которые проявили достоверную анальгетическую активность (70, 49, 52, 59, 60). В дозе 5 мг анальгетическая активность новых пиримидинилпроизводных была более выраженной, чем для лаппаконитина. Уменьшение болевой реакции составило от 60 до 70 %. Также была изучена анальгетическая активность для этих соединений в дозе 1 мг на кг. Уменьшение болевой реакции в этой дозировке достигало 67 %. В тесте термического раздражения «горячая пластина» достоверную анальгетическую активность проявили соединения 49, 59 и 60. Также был активен лаппаконитин. В дозе 5 мг на кг соединение 49 проявило анальгетическую активность, сравнимую с препаратом сравнения. Также соединения 59, 60 проявили достоверную анальгетическую активность в дозе 1 мг на кг веса.

Таким образом, в ходе работы были сформулированы следующие выводы. Я их кратко прокомментирую. Кросс-сочетание 5-этинилантранилата с хлорангидридами приводит к соответствующим α,β -ацетиленовым кетонам, конденсацией которых с амидинами синтезировали 2,4,6 – тризамещенные пиримидины. Предложен метод получения алкинилкетонов лаппаконитина, конденсацией которых с амидинами синтезированы соответствующие гибридные структуры, содержащие фрагмент алкалоида лаппаконитин, в том числе one-pot методом. Изучены условия карбонилирования-кросс-сочетания иодпроизводных антраниловой кислоты и лаппаконитина. Установлено, что в качестве источника СО эффективным является гексакарбонилмолибдена, а в качестве каталитической системы эффективно использовать хлорид палладия с диадамантилбензилфосфином. Предложены региоселективные пути синтеза 4-галогензамещенных региоизомерных изоксазолов. Разработаны подходы к однореакторному варианту получения производных лаппаконитина, содержащих 3,5-дизамещенный фрагмент изоксазола из 5-этиниллаппаконитина. Выявлены перспективные ингибиторы роста опухолевых клеток человека. Для пиримидинилпроизводных лаппаконитина найдены соединения-лидеры, перспективные для дальнейшего изучения анальгетической активности.

На этом доклад закончен

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо, у кого возникли вопросы?

д.х.н. К.П. Волчо:

Давайте я начну. А можно слайд 13? Вот тут Вы говорили, что необходимым является добавка церийаммонийнитрата, и что, независимо от ее объема, реакция шла, а без нее не шла. А влияние количества церийаммонийнитрата было на выход или селективность?

Черемных К.П:

Без него реакция не шла. В присутствии церийаммонийнитрата выход наблюдался одинаковый.

д.х.н. К.П. Волчо:

То есть, что 1 эквивалент, что 10 %?

Черемных К.П:

Что 1 эквивалент, что 10 %

д.х.н. К.П. Волчо:

Еще вопрос по оксима. Вы сказали, что не устанавливали конфигурацию этой группы, но, тем не менее, в соединении 79 оксимная группа нарисована от бензольного кольца, а в соединении 80 к бензольному кольцу. Это с чем-то связано?

Черемных К.П:

Это больше связано с лаконичностью расположения структуры, чтобы не загромождать рисунок.

д.х.н. К.П. Волчо:

С точки зрения сравнения соединения 79 и 80, для соединения 79 действительно так, чтоб замкнуться в 81? С этой точки зрения можно как-то сказать, что в соединении 79 также расположены оксимные группы, как в соединении 80, или нельзя?

Черемных К.П:

Скорее всего, вот это расположено в эту сторону, потому что оно образуется, по всей видимости, из этого соединения. А в этом случае, вот эта группа будет, скорее всего, расположена так, чтобы не было пространственных факторов затруднения образования.

д.х.н. К.П. Волчо:

Понятно. Отличаются сдвиги атомов водорода ароматического кольца? Или там не поймешь?

Черемных К.П:

Еще раз, пожалуйста, вопрос.

д.х.н. К.П. Волчо:

Если у Вас в разные стороны оксимные группы направлены, то, наверное, это может влиять на сдвиги протонов в ароматическом кольце, которые находятся в орто-положении? Было такое замечено?

Черемных К.П:

Для 79?

д.х.н. К.П. Волчо:

Для 80. Вы предположили, что оксимные группы могут быть направлены в разные стороны, соответственно могут по-разному влиять на ароматические протоны.

Черемных К.П:

У нас были определённые сигналы в спектрах ЯМР. Но из положения хим. сдвигов невозможно определить, в каком направлении обращены эти группы. Поэтому да, они оказывают влияние, но чтобы сказать о количественном влиянии, нам нужен образец сравнения, с которым мы можем сравнить спектр ЯМР, и сказать как у нас.

д.х.н. К.П. Волчо:

Понял, спасибо.

д.х.н. В.В. Бардин

В автореферате на схеме 7 выбирали источник карбонилирования: ацетилформиат или гексакарбонил молибдена. У вас получалось, что строчка 1 и 2 - с ацетилформиатом выходы 70 %, с гексакарбонилмолибденом чуть-чуть побольше. Далее вы использовали гексакарбонилмолибден. Что более синтетически доступно? Ацетилформиат или карбонил?

Черемных К.П:

С точки зрения доступности нам было доступно все. Все эти реагенты имеются в коммерческой продаже. Здесь было получено соединение 65, продукт кросс-сочетания, замещения иода на фенилацетилен, а в этом случае был получен продукт карбонилирования/кросс-сочетания.

д.х.н. В.В. Бардин

Вам представлял ценность В или С продукт?

Черемных К.П:

Для нас представлял ценность продукт С.

д.х.н. В.В. Бардин

То есть, независимо от стоимости или доступности источников СО, для Вас в любом случае представлял интерес именно реагент, который приводил к веществу С?

Черемных К.П:

Все верно.

д.х.н. В.В. Бардин

Все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Пожалуйста

д.х.н. А.Я. Тихонов:

Пожалуйста, 14 слайд. У меня вопрос о соотношении изоксазолов и изоксазолина. Вы сказали, что у Вас соотношение для заместителей электроакцепторных, изоксазол и изоксазолин не изменяется, независимо от времени реакции. Хотя можно предположить, что как раз изоксазолин является промежуточным в этой реакции. Как вы объясните тогда устойчивость изоксазолина?

Черемных К.П:

Акцепторные заместители стягивают электронную плотность, смещение которой происходит при образовании а из б. За счет того, что она смещается, соответственно они ее стягивают. В этом процессе ее становится меньше.

д.х.н. А.Я. Тихонов:

Но изоксазол у Вас тоже же образуется?

Черемных К.П:

Да, образуется

д.х.н. А.Я. Тихонов:

Потом Вы показали отдельным опытом, что такие изоксазолины, которые в условиях реакции образуются, с пара-толуолсульфокислотой превращаются в изоксазолы? Так?

Черемных К.П:

Да

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы? Сразу лес рук. Первый.

Д.х.н. Е.В. Третьяков

У меня пара вопросов. Первое, наблюдали ли Вы хоть в одной реакции деформацию лаппаконитина, как такового?

Черемных К.П:

Мы наблюдали изменение остова лаппаконитина, когда проводили реакцию, когда мы пытались воспроизвести вот эти превращения. Вот эти вот превращения на соответствующих производных лаппаконитина. В этих реакция остов лаппаконитина претерпевал изменения, причем было не конкретно какое-то одно соединение, а множество различных вариантов перегруппировки скелета. Говорить о конкретике и качестве не представлялось возможным

Д.х.н. Е.В. Третьяков

Второй вопрос у меня такой. Вы изучали анальгетическую активность. Вы брали лаппаконитин гидрохлорид, правильно я услышал?

Черемных К.П:

Гидробромид.

Д.х.н. Е.В. Третьяков

Гидробромид. А, что касается Ваших соединений, Вы тоже брали их в виде гидробромидов?

Черемных К.П:

Нет, наши соединения мы использовали в виде оснований, то есть лаппаконитин выделяется из растительного сырья в виде гидробромидов, поэтому мы исходили для

наших синтезов из гидробромида. Также для изучения анальгетической активности мы предложили гидробромид лаппаконитина.

Д.х.н. Е.В. Третьяков

А влияет форма на анальгетическую активность? Может, нужно было перевести Ваши соединения в гидробромиды и сравнивать с гидробромидом лаппаконитина?

Черемных К.П:

Форма введения на анальгетическую активность влияет. Авторами вот этой работы была изучена анальгетическая активность различных солей лаппаконитина, органических и минеральных. И они определили, что наибольшую анальгетическую активность лаппаконитин показывает с противоионом серной кислоты. Но во всех случаях наблюдается та или иная анальгетическая активность, что еще лучше будет. Так как анальгетическая активность примерно во всех формах была установлена, поэтому мы и отдали на первом этапе скрининга на анальгетическую активность в виде основания

Д.х.н. Е.В. Третьяков

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Константин Петрович, пожалуйста.

д.х.н. К.П. Волчо:

Давайте продолжим биологию. Слайд 16 можно? Возможно, я это спрашивал на предзащите. У вас написано цитотоксичность, но приведена она в GI. То есть это антипролиферативная активность. Так что все-таки определяли, цитотоксичность или антипролиферативную активность.

Черемных К.П:

Имеется в виду показатель «концентрация, которая вызывает ингибирование роста клеток» - GI50.

д.х.н. К.П. Волчо:

Понятно, тогда нельзя это называть цитотоксичностью. Поскольку речь о токсичности не идет, речь идет об ингибировании роста. Термин цитотоксичность в данном случае не применим. На будущее знайте, надо говорить данные о пролиферативной активности.

И слайд 17. Во-первых, эти производные лаппаконитина, оставалась ли у них противосудорожная активность, ой, антиаритмическая активность.

Черемных К.П:

Мы изучали, вернее сотрудники лаборатории фармакологических исследований, изучали антиаритмическую активность производных лаппаконитина. Для некоторых производных она наблюдалась, но для них не было сходимости антиаритмической активности. То есть она то есть, то нет.

д.х.н. К.П. Волчо:

А с точки зрения доз? Дозы одинаковые для анальгезии и антиаритмической активности?

Черемных К.П:

Использовались рабочие дозы лаппаконитина, это примерно получается 0.3, 300 мг на кг и в 10 раз меньше. 30 мг на кг. Они работали в этих дозах. В этих дозах сходимости не было.

д.х.н. К.П. Волчо:

А вот в тех дозах, в которых Вы работали, там есть до 25 мг на кг. Наблюдались ли какие побочные эффекты *in vivo*? Самое-то главное, что антиаритмическая активность не всегда является полезной. Побочным действием является токсичность. С точки зрения анальгетика, который используется часто и долго. Чрезвычайно важным вопросом является безопасность *in vivo*, естественно. LD50 определяли? Или максимально переносимую дозу?

Черемных К.П:

Да, LD50 было изучено. Это был один из вопросов оппонента. Косвенно можно сказать, что производные менее токсичны чем лаппаконитин. Лаппаконитин в этой дозе не работал, животные умирали. Одно из наиболее активных соединений 59, отдали для изучения токсичности, показателя LD 50. Дошли до дозы 150 мг на кг и образец кончился.

д.х.н. К.П. Волчо:

Ну, это бывает. А с точки зрения поведения, состояния мышей? Если говорить не о токсичности, а о максимально переносимой дозе, когда у мышей нет еще эффектов явно выраженных токсических. Это не определяли?

Черемных К.П:

Мы находимся в процессе обсуждения этой работы с сотрудниками лаборатории фармакологических исследований, и это у нас на стадии обсуждения.

д.х.н. К.П. Волчо:

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы. Все, спасибо. Вопросов не вижу. Мы теперь переходим к выступлению научного руководителя.

Научный руководитель, д.х.н. Шульц Э.Э.:

Кирилл пришел в лабораторию после окончания нашего университета. То есть диплом свой, дипломную работу, он выполнил в лаборатории Алексея Васильевича Ткачева. А затем пришел к нам. То есть ему нужно было за период аспирантуры делать новую работу и сделать хорошую работу, чтобы она была защищаемая, что ему удалось. Его отличает такая хорошая рациональность подхода для молодых химиков: вот он начал делать, значит, он это доделает. Он это посмотрит со всех сторон. То есть исходит из того, что он хорошо знает органическую химию, что именно нужно посмотреть и как нужно посмотреть. У него хорошая квалификация выработалась. Вот это ему как раз позволило сделать методы, что они сначала были последовательными, потом они были

многокомпонентными, однореакторными, one-pot методы, то есть это смотрится легко, но на самом деле это перебирается очень много работы. Вот. Перебирается очень много различных факторов, которые работают в мультикомпонентном синтезе. Надо сказать, что по своей квалификации он вполне заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев

Спасибо.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Сначала заключение организации, в которой выполнялась диссертация, это Новосибирский институт органической химии. В заключении отмечается, что работа выполнена в лаборатории медицинской химии. Кирилл Павлович в этой лаборатории работает в должности младшего научного сотрудника. Окончил НГУ в 2016 г по специальности «химия». И с августа того же года по настоящее время, на тот момент, когда было заключение, обучался в очной аспирантуре НИОХ СО РАН. По итогам обсуждения принято следующее заключение: что работа обладает актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью. Так же семинар отмечает, что высокая достоверность результатов тщательность выполнения эксперимента и использованием современных физико-химических методов структур полученных соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано спектральными методами. Диссертационная работа соответствует специальности органическая химия. По теме диссертационной работы опубликованы две статьи в рецензируемых международных изданиях и тезисы шести докладов на российских и международных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают суть диссертационной работы. В публикациях 1-5, включая тезисы, вклад, внесенный соискателем выполнения экспериментальной части, обсуждении результатов химического эксперимента и подготовка материалов к публикации является основным. В работе 6 соискатель разработал подход и осуществил синтез гетероциклических производных лаппаконитина. Отмечается, что Кирилл Павлович являлся и является исполнителем грантов РФФИ и РНФ. В период обучения в аспирантуре НИОХ занимался учебно-методической и педагогической практикой. Руководил выполнением курсовых работ студентов 2го курса ФЕН НГУ. Активно участвовал в молодежных конкурсах НИОХ СО РАН. Выступал с докладами на конференциях. Диссертация Кирилла Павловича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук. Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии 2 июля 2020г. По результатам голосования 42 человека - «за». «Против» - нет. Председатель семинара - Салахутдинов Нариман Фаридович.

Отзыв ведущей организации на диссертационную работу Черемных Кирилла Павловича. Ведущая организация, напоминая, Институт нефтехимии и катализа УФИЦ. В отзыве ведущей организации отмечается, что поиск веществ, обладающих лекарственными свойствами, является одной из самых актуальных задач. Об актуальности свидетельствует также поддержка грантами Российского научного фонда и РФФИ. В отзыве ведущая организация также отмечает, что структура диссертации классическая. В обзоре проведен анализ способов синтеза гетероциклических соединений и рассмотрены

мультикомпонентные подходы к синтезу на основе алкинилкетон. Отмечаются также основные научные результаты диссертации. Заключается, что представленная Кириллом Павловичем работа является завершённым исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень. Диссертант провел широкое, оригинальное и плодотворное исследование, отличающееся цельностью, большим объемом информации, четкостью изложения. И в целом работа Черемных соответствует всем требованиям ВАК по новизне, актуальности, объему и качеству. Автореферат диссертации полностью отражает содержание ее. По содержанию автореферата и диссертации возникли следующие вопросы и замечания. Первое: в литературном обзоре рассмотрены методы синтеза некоторых гетероциклических соединений на основе превращений α,β -ацетиленовых кетон. При этом не ясно, что послужило критерием отбора определенных классов (перечисленных выше) гетероциклов. Второе замечание: Известно, что лаппаконитин 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 лаппаконитина является его антиаритмическая активность. Что можно сказать об антиаритмической или аритмической активности новых соединений? И третье: В тексте диссертации встречаются опечатки, но их количестве незначительно. Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути работы и носят рекомендательный характер. На основании вышеизложенного можно констатировать, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи по созданию оригинальных методик получения или генерирования *in situ* α,β -ацетиленовых кетон на основе эфиров антраниловой кислоты и лаппаконитина. Представленная работа является актуальным, цельным и завершённым исследованием, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в положении ВАК. Настоящий отзыв рассмотрен на объединённом научном семинаре института нефтехимии и катализа уфимского исследовательского центра РАН 20 августа 2020г. Подписан Ибрагимовым Асхатом Габдрахмановичем, доктором химических наук, профессором, зав. лабораторией гетероатомных соединений этого института, главным научным сотрудником, доктором химических наук. Отзыв утвержден исполняющим обязанности директора этого института доктором химических наук профессором РАН Туктаровым.

На автореферат данной диссертации поступило 7 отзывов. Все они положительные. Первый отзыв. Секундо. Фариним Александром Васильевичем и Калиниченко Еленой Николаевной. Александр Васильевич - замначальника производственного центра «Химфармсинтез», замначальника по производству и развитию, а Калиниченко Елена Николаевна - замдиректора по научной и инновационной работе этой организации, доктор химических наук, член-корреспондент республики Беларусь. Институт находится в республике Беларусь. Отзыв положительный. В качестве несущественного замечания к работе: отсутствие количественных данных по цитотоксичности исследуемых соединений. Следующий отзыв Файзулиной Лилии Халитовны и Валеева Фариды Абдуловича. Лилия Халитовна - старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем Института химии, а Фарид Абдулович - заведующий

той же лаборатории. Отзыв положительный, без замечаний. Следующий отзыв Велikorodov Анатолий Валерьевич, заведующий кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии Астраханского государственного университета, доктор химических наук. Отзыв положительный, без замечаний. Отзыв, подписанный Адекеновым Сергазы Мынжасаровичем и Тулеуовым Боратом Игликовичем. Это у нас международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Сергазы Мынджасарович является академиком национальной академии наук республики Казахстан, генеральным директором этого объединения, доктором химических наук, профессором. А Борат Игликович является заведующим лабораторией химии стероидных соединений в этом холдинге, доктором химических наук, профессором. Отзыв положительный, без замечаний. Отзыв, подписанный Музычкиной Раисой Алексеевной, академиком РАЕН, доктором химических наук, профессором казахского национального университета, имени Аль-Фараби. Отзыв положительный, без замечаний. Отзыв подписанный Макаренко Сергеем Валентиновичем, деканом факультета химии, Российского государственного университета им. Герцена, доктором химических наук, по специальности «органическая химия» и доцентом кафедры органической химии того же университета, кандидатом химических наук Русланом Измайловичем Байчуриным. Отзыв положительный. При прочтении автореферата представляется необходимым уточнить механизм формирования изоксазола 73 и тетразола 74. Не наблюдалось ли образования бензоилсодержащего триазола в этой реакции? Кроме того, в схемах реакции обнаружено незначительное количество опечаток. И отзыв, подписанный Макаевым Флюром Зайнутдиновичем, заведующим лабораторией органического синтеза и биофармацевтики института химии. Республика Молдова, город Кишинев. Профессор, доктор habilitation химических наук. Отзыв положительный. Несущественное замечание по оформлению автореферата, не меняющее сути представленного материала. На странице 18, схеме 13 соискатель исходил из N-формил 44, тогда как продукты реакции представлены ацетилпроизводными. Все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Пожалуйста

Черемных К.П:

Хотел бы поблагодарить авторов отзывов за их время и внимание, проявленный интерес к работе, а также ведущую организацию за то, что согласилась выделить внимание. По отзывам на автореферат: Макаев, на страницах опечатка. Да есть такое, опечатка. По отзыву на автореферат об отсутствии количественных данных по цитотоксичности. Объем автореферата ограничивается представлением более детальной информации. Эти данные есть в диссертации, были в презентации. Что касается вопроса по механизму формирования изоксазола и тетразола. Предположили, что в условиях азидов натрия в присутствии уксусной кислоты формируется азидоводородная кислота, которая присоединяется по двойной связи, затем происходит отщепление азота, и за счет такого типа смещения электронной плотности происходит образование производного изоксазола. Производное тетразола образуется за счет взаимодействия второй молекулы азидоводорода, к такому типу соединения, и за счет смещения электронной плотности,

при формировании молекулы азота со связи на положительный заряд происходит образование соответствующих тетразолов.

Не наблюдали ли вы образование бензоилсодержащих триазолов в представленных на слайде реакциях? Производное триазола не наблюдалось. Оно было получено при взаимодействии с азидом натрия в условиях межфазного катализа с тетрабутиламмоний бромидом в системе «этилацетат-вода». И почти с количественным выходом образовывалось именно бензоилсодержащее производное триазола.

Вопросы ведущей организации. В литературном обзоре рассмотрены методы синтеза. Что послужило критерием отбора таких классов соединений?

Химия алкинонов бурно развивается в настоящее время. С использованием такого класса соединений можно получить широкий ряд различных гетероциклических соединений. Наиболее распространенными гетероциклическими производными в живой природе и в работах по медицинской химии являются азотистые гетероциклы. Поэтому в литературном обзоре, прежде всего, рассматривались 5-ти, 6-ти и 7-ми членные азотсодержащие гетероциклы.

Касательно антиаритмической активности. Как уже говорилось, мы ее изучали, результаты получены, но сходимости не было.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

А можно вопрос? К вопросу ведущей организации. А для лаптаконитина сходимость антиаритмической активности наблюдалась?

Черемных К.П:

Да, для него она установлена, в ряде опытов, в нашем институте, да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Так, теперь у нас отзывы оппонентов. Первый оппонент Глушков Владимир Александрович.

Оппонент д.х.н. В.А. Глушков:

Уважаемый Игорь Алексеевич, члены диссертационного совета, коллеги. В этом году мне приходится много оппонировать и хотелось бы отметить такую интересную особенность, что в лучших наших химических школах аспиранты работают над довольно узкими темами, но при этом они их изучают достаточно глубоко и всесторонне. Вот как раз такого рода работа, это работа Кирилла Павловича Черемных. Сам предмет его исследований, этот дитерпеновый алкалоид лаптаконитин, известен тем, что у него есть ароматическое кольцо, которое легко может подвергаться функционализации. Я с большим интересом ознакомился с работой. Да, я сразу скажу, что вдохновляясь примером Андрея Викторовича с предыдущего заседания, можно я не буду читать отзыв, а зачитаю только то, что в конце положено. Выскажу свое мнение о работе своими словами, если вы мне позволите. Так вот. Для лаборатории профессора Эльвиры Эдуардовны Шульц это привычные объекты работы, но для меня это было впервые. Я такую диссертацию получил, раз уж согласился, надо было браться, как говорится, и, в общем, открыл для себя много нового и интересного. Основной задачей Кирилла

Павловича была каталитическая функционализация этиниллапаконитина с образованием алкинилкетонів и дальнейшая гетерофункционализация с амидами. С выходом на пиримидинзамещенное производное лапаконитина. А также гетероциклизация в изоксазолы разнообразные и, видимо, хотели получить их галогенпроизводные, что к сожалению не получилось, но, в общем, довольно интересная химия и довольно специфическая. Использовали для этого всего палладиевый катализ. Исходное соединение 5'-этиниллапаконитин было получено Кириллом с выходом 67% на 6 стадий превращений, что говорит о достаточно высокой квалификации химика-синтетика. Это уже по известным методикам было сделано, далее перед ним стояли грандиозные задачи по проведению реакции Соногашира, в разных вариантах. Вот я говорю СоногаширА, потому что я слышал, как японские ученые на конгрессе химии во Владикавказе именно так делали ударение. Хотя у наших русских химиков почему-то часто встречается вариант СоногашиИра. Я решил следовать японской традиции. Итак, катализируемые бистрифенилфосфин палладия дихлоридом реакция Соногашира 5-этиниллапаконитина. Сначала следовало изучить какие-то предварительные условия реакции и, с точки зрения химической целесообразности, оптимизацию Кирилл проводил на N-ацетильном производном метилового эфира 5-этинилантраниловой кислоты. И тут добился больших успехов. И особенно интересно, что удалось провести tandemную реакцию карбонилирования и Соногаширы one-pot реакцию, трехкомпонентную, но для этого потребовалось сменить катализатор. Катализатор, это был фосфин Белера - диадамантидбензилфосфин гидробромид, и также в качестве источника карбонильной группы был взят гексакарбонил молибдена. Это кристаллическое вещество? Гексакарбонил хрома у меня лежит в лаборатории, этот кристаллический, лежит не разлагается. Этот устойчивый? Это коммерчески доступные реагенты, и потом эти полученные алкинилкетоны, а тут два рода региоизомерных алкинилкетонів были, при карбонилировании у нас карбонильная группа была при остатке антраниловой кислоты, а при реакции Соногаширы с этинильным производным, она в другом месте оказалась. С амидами они давали одни и те же пиримидины. Тут были взяты амидины гетероциклического ряда, а также пиримидил амидины и пиридил амидины, вот. И были получены соответствующие гетероциклические производные. И потом эту химию Кирилл Павлович перенес на, собственно, лапаконитин, потому что это довольно ценный природный реагент. И надо было оптимизировать сначала условия. Оптимизированные условия также были подобраны, и с хорошими выходами от 60 до 81 % были получены соответствующие пиримидины ряда лапаконитина.

Очень любопытный интересный кусок работы связан с получением изоксазолов ряда антраниловой кислоты. К сожалению, не удалось эту химию, особенно галогенпроизводные, перенести на лапаконитин, потому что происходило осмоление. В качестве радикала, такого способствующего реагента, был взят церийаммонийнитрат, это в принципе понятно, NBS + церийаммонийнитрат образуется бромид радикал и дальше идет соответствующее превращение. Мне очень понравился литературный обзор. Если так отскочить в сторону от темы. Очень подробный обзор, здесь авторы отзыва ведущей организации спрашивали, почему такой набор гетероциклов? Так это те самые гетероциклы, которые можно получить из алкинилкетонів. Весь разнообразный. Это и изоксазолы, и пиридины, и пиримидины, и бензоазепины 7-ми членные. В общем, это

вполне логично. Кирилл Павлович очень подробно разбирает в обзоре работы некоторых химиков, химических школ, там прям с этим заместителем не так, электронные факторы влияют так, стерика влияет так. Это, в общем, глубоко написано и широко. Там 50 страниц, по-моему, в диссертации около 50-ти занимает литературный обзор. Очень отраден факт, что была изучена биологическая активность, хотя особых достижений тут нет. Но, тем не менее, поскольку лаборатория медицинской химии следует изучать, конечно, биологическую активность этих соединений.

У меня есть несколько замечаний и вопросов. Во-первых, немного затрудняет сопоставление автореферата и диссертации тот факт, что нумерация соединений в них не совпадает. Теперь, продукты, как указано на странице 62. Продукты 73, 74 образуются при попытке провести домино-реакцию карбонилирования-этинилирования в различных условиях. Это слайд 15, если я не ошибаюсь, тут уже были по нему вопросы. У меня тоже вопрос. При этом, как следует из таблицы 2.7, ни в одном из опытов не было обнаружено одновременного образования и того, и другого вещества, что, мне кажется, странно. Хотя я себе отдаю отчет, что там разные условия, конечно, и разные реагенты. Но, тем не менее. Третье замечание небольшое, по опечатке, там метиловый эфир 5-этинил, нужно быть метиловый эфир 5-иод. Вместо 2,3,4-триметоксибензойная кислота, должно быть 3,4,5-. И еще бы хотелось, чтобы при описании методик синтеза, количества реагентов и катализаторов, автор указывал не только в миллимолях, но и, по возможности весовое количество в миллиграммах. И еще последний вопрос. Нет, предпоследний. Замечание такое. На странице 58 диссертации кросс-сочетание алкина 3 с хлорангидридом замещенных бензойных кислот проводили в присутствии каталитической системы бистрифенилфосфин PdCl_2 с добавлением двойного количества трифенилфосфина. Нельзя ли предположить образование в условиях реакции катализатора Сузуки? Тетракистрифенилфосфин палладий нульвалентный. И не пробовали ли Вы проводить реакцию Соногаширы с катализатором Сузуки? В качестве замечания еще хочу высказать мнение, что следовало бы хоть в одном случае привести предположительный механизм палладий катализируемой реакции карбонилирования-алкинирования.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Выводы также соответствуют. Достоверность всех данных подтверждена, очень подробно и ЯМР спектрами, причем для каждого соединения приведены сигналы всех атомов C^{13} , в спектре C^{13} . Это очень отрадно видеть. Это характерная черта высокой химической культуры, вашей новосибирской научной школы. Нам только позавидовать можно, что у вас такие приборы на 500 мегагерц, которые позволяют hmbc, hqsc и всякие разные cosy, poesy и так далее. У нас в институте есть специалисты, но они как-то не очень активно этим занимаются. Поэтому мы сами, о чем говорил профессор Иванов, что это уже стало общим местом. А нам приходится, общим местом, тем не менее, заниматься самим.

Итак, диссертационная работа Черемных Кирилла Павловича на тему «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, полученных в результате металлокомплексного катализа» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической химии, природных и гетероциклических соединений. По поставленным задачам, уровню их решения актуальности и научной

новизне диссертация Кирилла Павловича Черемных отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пунктах 9 - 14 положения о порядке присуждения ученых степеней. А ее автор, Черемных Кирилл Павлович, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «органическая химия». Спасибо

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо.

Черемных К.П.:

Касательно вопросов. Ряд вопросов, первый, третий, четвертый, пятый, это опечатки. Посмотрели, со всеми согласны. Действительно, замечено. Касательно вопроса по образованию всех трех форм и обеих форм. В данных реакционных условиях наблюдались либо продукт замещения иода на фенилацетилен, это кросс-сочетание, либо продукт карбонилирования-кросс-сочетания. Оба этих продукта в данных реакциях не образовывались. Однако, мы уже после диссертационной химии работу продолжаем и изучили возможность реакции карбонилирования-кросс-сочетания, заменив адамантилбензилфосфин палладия на трифенилфосфин. В этих условиях наблюдалось образование как производного продукта кросс-сочетания, так и карбонилирования-кросс-сочетания, и некоторое количества исходного реагента. Причем, доминирующим продуктом был продукт карбонилирования-кросс-сочетания, его суммарный выход был 75 %, из реакционной массы он выпадал в чистом виде с выходом, примерно, 70 %. Оставшуюся реакционную массу мы изучили колоночной хроматографией. И, таким образом, пришли к такому балансу, что в реакционной смеси происходит не полная конверсия, 13% исходного, 7% продукта кросс-сочетания и 80% продукта карбонилирования-кросс-сочетания.

Вопрос касательно, нельзя ли предположить образование в реакции катализатора Сузуки? Не пробовали ли Вы проводить реакцию Сонагаширы? В этих реакциях активной каталитической частицей является нульвалентный палладий, но содержащий 2 лиганда, а не 4. 14-ти электронный, чтобы он мог включать в координационную сферу арилиодид, замещение лиганда и так далее. Каталитической частицей является палладий лиганд 2. Почему не пробовали проводить реакцию с тетракисом? Реакцию с тетракисом мы, получив отзыв, попробовали, она идет и примерно также. Однако есть ряд преимуществ у бистрифенилфосфин палладия дихлорида: это его стоимость – он в полтора раза дешевле, чем тетракистрифенилфосфин палладия, а также с препаративной точки зрения, что тетракис получается из этого катализатора. Поэтому, мы собственно и использовали этот катализатор.

Вопрос касательно механизма образования алкинилкетон в реакции карбонилирования/кросс-сочетания. Как я уже сказал, активная каталитическая частица палладий лиганд 2, 14-ти электронный, присоединяет арилиодид. Координационная сфера заполнилась, 18 электронов. Затем происходит замещение лиганда на СО, который выделяется в процессе разложения карбонила молибдена. Происходит в сфере лигандов перегруппировка с образованием частицы 16-ти электронной, которая может присоединять либо растворитель, либо лиганд и затем происходит замещение в присутствии основания на

ацетилен в сфере палладия. Образуется алкинилкетон, и каталитический цикл палладия замыкается. Все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Все нормально? .

Оппонент д.х.н. В.А. Глушков:

Да, я удовлетворен.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Теперь второй оппонент Приходько Сергей Александрович. Разберешься?

Оппонент к.х.н. С.А. Приходько:

Да. Добрый день, уважаемые коллеги. Я, с вашего позволения, не буду полностью зачитывать отзыв. Скажу своими словами. Диссертация Черемных Кирилла Павловича «Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа» представляет, на мой взгляд, большую и хорошую работу. Прочитал я ее с большим удовольствием. Открыл для себя много нового. Она является актуальной, поскольку алкалоиды, в том числе лаптаконитин, достаточно доступны и при этом обладают высокой биологической активностью. Хотя направленная модификация с целью улучшения их свойств биологических, химических это очень важная задача. И Кирилл Павлович в своей работе добился разработки методов, достаточно универсальных, для направленной модификации таких алкалоидов. Евгений Викторович задавал хороший вопрос, несмотря на сложность этих подходов, у нас сохраняется структура алкалоида и почти не наблюдается процессов, связанных с изменением алкалоидной структуры. Это, конечно, очень хороший результат, на мой взгляд, с точки зрения синтетической органической химии. При этом разработанные подходы в рамках работы, они являются достаточно универсальными методами получения гетероциклических соединений различной структуры. В данных рамках хотелось бы отметить очень хороший литературный обзор, где показана универсальность применения алкинилкетонных для получения широкого круга гетероциклических соединений. Абсолютно различной структуры и различного строения.

Целью работы являлась селективная модификация структуры алкалоида лаптаконитина и модельного соединения метилового эфира антраниловой кислоты с введением гетероциклических фрагментов на основе превращений соответствующих ацетиленовых кетонов, генерируемых в условиях металлокомплексного катализа. На мой взгляд, цель достигнута, выполнена. Диссертация изложена на 145-ти страницах, содержит 31 таблицу, 66 схем, 11 рисунков. Литературный обзор содержит 165 источников литературы, источники свежие, охват, на мой взгляд, очень хороший, информация актуальная. Материалы диссертации опубликованы в 2-х статьях из списка ВАК, 6-ти тезисах докладов. Статьи, на мой взгляд, также отражают содержание работы.

Интересна была глава работы про биологическую активность. Поскольку, действительно, без испытания биологической активности результаты бы смотрелись не столь хорошо. У меня был вопрос, скажем так, поскольку я был рецензентом на предзащите, то по части вопросов по диссертации было достигнуто взаимопонимание еще на предзащите, поэтому

принципиальных вопросов, касательно химической части работы у меня к защите не осталось. Вот. Вопрос про исследование общей токсической активности этих соединений сегодня уже затрагивался, в общем-то, Кирилл Павлович на него уже ответил. При этом могу сказать, что вопросов по работе у меня не осталось.

Практическая ценность работы Кирилла Павловича несомненна. Заключается в разработке методов направленной структурной модификации дитерпеновых алкалоидов, содержащих ароматический заместитель. Экспериментальные результаты исследования процессов палладий катализируемого кросс-сочетания дитерпеновых алкалоидом могут быть использованы для разработки методов каталитических превращений сложных полифункциональных соединений. Таким образом, можно заключить, что представленная диссертация полностью соответствует пунктам 9 – 14 положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного правительством Российской Федерации, и является научно квалификационной работой, содержащей решение задачи разработки новых каталитических процессов синтеза арилсодержащих алкинилкетон, получения различных гетероциклических соединений с их использованием, а также модификации дитерпеновых алкалоидов с применением разработанных методов. И на основании выше изложенного, я считаю, что автор диссертации Черемных Кирилл Павлович достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «органическая химия». У меня все, спасибо за внимание.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Кирилл Павлович, Вы желаете что-нибудь сказать?

Черемных К.П.:

Да, я бы хотел поблагодарить оппонентов, нам очень приятно, что вы согласились прооппонировать нашу работу. Поблагодарить оппонентов за их время, за их идеи. Это навело нас на определенные идеи. Очень полезно было обсудить с вами. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Ну, сейчас можно высказаться, кто желает это сделать? Общая дискуссия. Все понятно? Скорее все понятно.

Ну что ж, я подведу итог, который, безусловно, положительный. Диссертация по всем параметрам очень хорошая. По сути, интересный материал, хорошо написана. Диссертант замечательным образом все доложил. Абсолютно все понятно. Возможно, вопросы и возникли. Вот. Поэтому считаю, что мы можем приступить к голосованию. Голосовать только «за». Я не навязываю, но так кажется.

Теперь у нас что?

Счетная комиссия - та же самая? Колтунов, Третьяков, Малыхин. Пожалуйста.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Кто «за»?

Д.х.н. Е.В. Третьяков

Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета. Позвольте огласить итоги голосования по диссертации Кирилла Павловича Черемных. Состав избранной комиссии: председатель - Третьяков, члены комиссии - Колтунов, Малыхин. Присутствовало на заседании 16 членов диссовета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации - 14. Роздано бюллетеней - 16. Осталось не розданных бюллетеней - 5. Оказалось в урне бюллетеней - 16. Результаты голосования: «за» - 16, «против» - 0, недействительных - 0. Подписи имеются.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Кто за то, чтобы утвердить результаты голосования? Кто «против»? Кто воздержался?

Во-первых, поздравляю, совершенно замечательная защита, молодцы, так держать, так дальше.

Заключительное слово.

Черемных К.П.:

В заключительном слове хотел бы поблагодарить весь коллектив лаборатории медицинской химии, особенно своего научного руководителя Эльвиру Эдуардовну за неоценимый вклад в научное становление, колоссальный объем переданных знаний и опыта, а также всестороннюю поддержку и чуткое руководство. И Виктора Александровича, внесшего большой вклад в традиционные и современные представления о прикладной и фундаментальной органической химии при выполнении и написании работы. Главному научному сотруднику лаборатории гетероциклических соединений, корифею химии гетероциклических соединений, Шкурко Олегу Павловичу за полезные консультации.

Сотрудникам лаборатории фармакологических исследований, института медицины и психологии НГУ, НИИ молекулярной биологии и биофизики за изучение биологической активности и предоставлении ценной информации по результатам работ.

Всем сотрудникам центра коллективного пользования НИОХ СО РАН под руководством Половяненко Дмитрия Николаевича за высокий уровень качества выполненных спектральных исследований.

Сотрудникам опытного химического производства под руководством Малыхина Евгения Васильевича за выделение лаппаконитина из растительного сырья.

д.х.н. Е.В. Малыхин:

Я слезу уронил.

Черемных К.П.:

Также я благодарен всем, кто проявил интерес к работе и пришел послушать. Спасибо

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Проект заключения рассылался членам диссертационного совета. Есть ли у кого-нибудь замечания, предложения по содержанию? Нет?

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Все нормально! Кто за то, чтобы принять заключение в том виде, в котором оно предлагается? Кто «против»? Кто воздержался?

Принято единогласно.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо, благодарю за работу.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор

Григорьев И.А.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.х.н.

Лузина О.А.

