

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Громовой Марии Александровны «Синтез и превращения азотсодержащих производных изопимаровой кислоты с помощью реакций каталитического аминирования, циклоизомеризации и 1,3-диполярного циклоприсоединения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Пимаровые кислоты широко представлены в природе в составе компонентов живицы хвойных растений и являются относительно доступными природными соединениями, получаемыми из возобновляемых природных ресурсов. Высокая биологическая активность пимаровых кислот и продуктов их трансформации обуславливает высокий интерес к реакциям селективного превращения данных соединений. Вместе с тем, несмотря на достаточно большое число работ, посвященных трансформации пимаровых кислот и их производных, известно сравнительно немного примеров каталитических реакций направленного введения фармакофорных групп в структуру таких соединений.

В связи с этим, поиск и разработка новых селективных методов модификации структуры пимаровых кислот и их производных в условиях металлокомплексного катализа, безусловно, является актуальной задачей.

Целью диссертационной работы Громовой М.А является разработка селективных каталитических методов модификации метил изопимарата, N-пропаргиламида изопимаровой кислоты и метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата; синтез на их основе новых типов азотсодержащих и гетероциклических производных трициклических дитерпеноидов.

Текст диссертации (включая 4 приложения) изложен на 250 страницах машинописного текста, основной текст работы включает 214 страниц и содержит 10 таблиц, 96 схем и 10 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 240 наименований. Материалы диссертации изложены в виде 3 статей (все публикации в журналах из списка ВАК) и тезисов 6 докладов, сделанных на конференциях различного уровня.

Литературный обзор, изложенный в первой главе, состоит из двух разделов. В первом разделе литературного обзора Громовой М. А. проанализированы и систематизированы имеющиеся в литературе данные о биологической активности пимарановых и *энт*-пимарановых дитерпеноидов и их производных, а также проведен анализ имеющихся данных по взаимосвязи структура-активность. Второй раздел литературного обзора посвящен анализу имеющихся данных о химических превращениях пимаровых дитерпеноидов и их производных.

Общая часть работы состоит из нескольких разделов и представлена во второй главе диссертации.

Раздел 1 обуславливает выбор объектов исследования диссертационной работы. В качестве исходных соединений автором были выбраны изопимаровая кислота, метиловый эфир изопимаровой кислоты и 14 α -гидроксидигидроизопимарат.

Второй раздел общей части посвящен исследованию реакций каталитического аминирования метилового эфира, 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты азотсодержащими соединениями различной природы. На основании литературных данных автором было выбрано несколько каталитических систем для исследования, наилучшие результаты были получены в присутствии каталитических количеств (2 %) хлорида золота (III) с добавкой 6 % трифлата серебра. Было установлено, что регио- и стереоселективность процесса аминирования существенно зависит от природы нуклеофила, однако, варьируя условия проведения процесса можно получить требуемый продукт с хорошей селективностью.

Третий раздел общей части посвящен разработке подходов к синтезу производных изопимаровой кислоты, содержащих оксазольный фрагмент. Известно, что соединения ряда оксазолов обладают высокой биологической активностью. Автором предложен оригинальный подход, основанный на селективном окислении метилизопимарата в присутствии системы PdCl₂ – бензохинон в водном ДМФА с последующим иодированием кетогруппы, окислением продукта до кетоальдегида и его взаимодействием с α -аминокислотами с образованием соответствующих оксазолов. Стоит отметить, что иодирование и последующие стадии процесса проводились в режиме *one-pot* синтеза. В результате был с удовлетворительным выходом получен ряд производных трицик-

лических дитерпеноидов нового типа на основе изопимаровой кислоты, содержащих 2'-замещенный оксазольный фрагмент в положении C-13.

Ключевым интермедиатом процесса получения оксазольных производных, описанного в разделе 3 общей части, является производное изопимаровой кислоты, содержащее кетоальдегидный фрагмент. Данная функциональная группа предполагает широкие возможности для трансформации с образованием ценных органических продуктов. В связи с этим, раздел 4 общей части посвящен исследованию возможности получения новых β -карболинов дитерпенового ряда путем взаимодействия кетоальдегидного производного изопимаровой кислоты с триптамином и метиловым эфиром триптофана. В результате было установлено, что целевые продукты могут быть получены в условиях катализа трифторуксусной кислотой в присутствии молекулярных сит 4А.

Пятый раздел обсуждения результатов посвящен исследованию возможности введения оксазольных или оксазолиновых заместителей в положение C4 структуры изопимаровой кислоты. Для этого авторами было предложено использование реакции циклоизомеризации пропаргиламида изопимаровой кислоты. Было установлено, что пропаргиламид изопимаровой кислоты, получаемый в one-pot процессе из соответствующего хлорангидрида, в присутствии каталитических количеств хлорида золота в ацетонитриле изомеризуется в 5-метилоксазол, содержащий терпеновый фрагмент изопимаровой кислоты, в то время как под действием избытка кислоты Льюиса (ZnI_2) основным продуктом реакции является аналогичный 5-метиленоксазолин. При этом оба продукта получают с хорошей селективностью. Полученный 5-метиленоксазолин может подвергаться селективному бромированию, а последующее нуклеофильное замещение с различными эфирами аминокислот позволило получить ряд новых производных, обладающих потенциальной биологической активностью. Взаимодействие бромпроизводного с азидом натрия и его последующее восстановление позволяет с хорошим выходом получить оксазольное производное, содержащее свободную аминогруппу. Помимо этого было показано, что азид, полученный на предыдущей стадии, может быть успешно введен в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с широким кругом терминальных алкинов. Реакция протекает в присутствии сульфата меди и аскорбата натрия. Продуктом являются соединения, содержащие 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольный линкер. Используя

данную методологию, автору удалось синтезировать ряд новых производных с терпеновым фрагментом изопимаровой кислоты и оксазол-триазольным линкером, содержащих остатки различных аминокислот. Кроме того, для определения влияния на цитотоксичность терпенового фрагмента были синтезированы аналогичные соединения, содержащие вместо остатка изопимаровой кислоты циклогексильный заместитель.

Шестой раздел общей части посвящен синтезу N-(бута-2,3-диенил)амида изопимаровой кислоты, содержащего алленовый фрагмент и новых гетероциклических производных на его основе. Исходное соединение было получено с хорошим выходом путем взаимодействия N-пропаргиламида изопимаровой кислоты с параформальдегидом в присутствии CuI и диизопропиламина. Реакцией кросс-сочетания - циклизации полученного аллена с арилгалогенидами, катализируемой комплексами палладия, синтезирован ряд 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-(1-арилвинил)-4,5-дигидрооксазолов. Показано, что реакции N-(бута-2,3-диенил)амида изопимаровой кислоты с 2-иоданилином, 2-иодфенолом и 2-иодбензойной кислотой протекают с высокой хемоселективностью и дают продукты с индольным, бензофурановым и изодигидрокумариновым гетероциклическим фрагментом соответственно.

Седьмой раздел главы 2 посвящен интерпретации спектральных данных полученных соединений, что однозначно подтверждает их строение.

Раздел 8 главы 2 посвящен исследованию биологической активности некоторых из синтезированных соединений и получении данных о взаимосвязи «структура – биологическая активность». В результате были выявлены соединения, обладающие выраженной цитотоксичностью к клеточным культурам опухолевых клеток человека. Показано значительное влияние терпенового заместителя на цитотоксичность и селективность действия в отношении некоторых злокачественных клеток. Кроме того, была показана противовоспалительная активность N-пропаргиламида изопимаровой кислоты и терпеноидного 4,5-дигидрооксазолина, содержащего в положении C-5 винилметилантранилатный заместитель.

В экспериментальной части (глава 3) автором подробно описаны экспериментальные процедуры, подтверждающие данные, описанные в главе 2.

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

В приложениях к диссертационной работе представлены данные рентгеноструктурных экспериментов, биологических испытаний, а также спектры ^{13}C ЯМР для полученных соединений.

Практическая ценность диссертационной работы М. А. Громовой заключается в том, что автором разработаны оригинальные методики синтеза 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты, 5-(бромметил)оксазола и 5-(азидометил)оксазола, содержащих терпеноидный заместитель в положении С-2, представляющих собой удобные синтоны для дальнейшей модификации. В ходе работы был получен и полностью охарактеризован ряд ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности. По результатам проведенного сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН и медицинского факультета НГУ первичного тестирования цитотоксичности некоторых полученных производных изопимаровой кислоты в отношении опухолевых клеток человека выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты.

Принципиальных вопросов и замечаний к содержанию диссертации у официального оппонента не возникло.

Стоит отметить ряд технических недочетов при оформлении диссертации: так, схема 36 обсуждения результатов имеет порядковый номер 33. Схемы в литературном обзоре и обсуждении результатов имеют отдельную нумерацию, в то время как для рисунков использована сквозная нумерация. Также имеется некоторое количество опечаток.

Замечания по работе носят частный характер и не снижают ее ценности, а также общего благоприятного впечатления от ознакомления с ней. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследований.

Автореферат и опубликованные работы исчерпывающе отражают содержание диссертации.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней и является научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи разработки новых методов синтеза функционально-замещенных пимаровых дитерпеноидов и получения гетероциклических соединений, содержащих фрагменты трициклического дитерпеноида. На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации Громова Мария Александровна достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

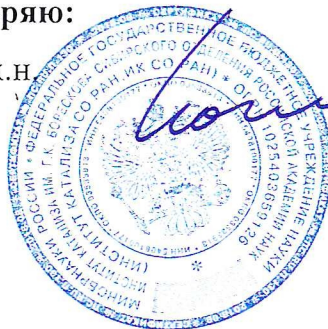
Старший научный сотрудник Лаборатории каталитических процессов синтеза элементоорганических соединений Института катализа СО РАН, к.х.н.

Приходько Сергей Александрович

«7» сентября 2018 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: spri@catalysis.ru