

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, доцента, старшего научного сотрудника лаборатории биологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» Федерального агентства научных организаций

Глушкова Владимира Александровича на диссертацию ПАТРУШЕВА СЕРГЕЯ СЕРГЕЕВИЧА «Синтез гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа посредством реакций, катализируемых соединениями палладия и меди», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия.

Работа С.С. Патрушева посвящена синтезу конъюгатов сесквитерпеновых лактонов эудесманового типа: изоалантолактона, алантолактона и 4,15-замещенных производных изоалантолактона с гетероциклическими соединениями ряда пиридина, пиримидина и пурина путем реакций, катализируемых комплексами палладия(0) и солями меди(I) (реакции Хека, Соногаширы, Манниха), а также реакции Михаэля. Эта работа выполнена в русле выполняемых в НИОХ СО РАН в лаборатории профессора Эльвиры Эдуардовны Шульц исследований по модификации природных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов (грант РНФ № 14-03-00822, гранты РФФИ №№ 11-03-00242, 12-03-92200, 15-03-0546) и грантов Президента для поддержки научных школ (НШ-3986.2012.3, НШ-2625.2014.3). Ранее в лаборатории Э.Э. Шульц было исследовано поведение в подобных реакциях ароматических галогенсодержащих соединений (диссертация Беловодского А.В. 2011 г.), теперь дошла очередь и до гетероциклов. Отрадно отметить, что данная работа выполнена на стыке химии природных соединений и металлоорганической химии, но по сути вполне соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия, поскольку речь идет, в основном, о классических каталитических методах образования углерод-углеродной связи, примененных к новым объектам различной химической природы (сесквитерпеновые лактоны и азотсодержащие гетероциклы). Из собственного опыта знаю, как трудно соединить в одной молекуле две химических сущности, различающиеся по набору элементов, функциональным группам, дипольному моменту, липофильности, электронным эффектам и так далее. Тем не менее, С.С. Патрушев блестяще справился с задачами, поставленными его научным руководителем.

Целью работы было изучение Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания метиленлактонов эудесманового типа с производными пиридина, пиримидина и ксантина,

оптимизация условий реакции, подбор оптимальных каталитических систем (катализатор, фосфановый или N-гетероциклический карбеновый лиганд, как в случае с кофеином, основание, добавки аммониевых солей и т.п.) для региоселективных превращений (эндо-/экзо-метиленовая связь).

Сесквитерпеновые лактоны встречаются в различных представителях растительного царства, особенно богаты ими растения семейства сложноцветных (*Asteraceae*). Они проявляют разнообразную биологическую активность (противоопухолевую, противовирусную, противовоспалительную и др.). Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов, особенно введение азотсодержащих фармакофорных групп, весьма перспективно с точки зрения создания новых лекарственных средств и является в настоящее время передним краем биоорганической химии. Поэтому работа С.С. Патрушеева, несомненно, актуальна.

Научная новизна. С.С. Патрушевым впервые исследована катализируемая соединениями палладия реакция кросс-сочетания изоалантолактона с 3-йод-, 4-йод- и 5-бромпиридинами, N(1)-замещенными или N(1),N(3)-дизамещенными 5-галогенурацилами, 8-бромксантинами; таким образом синтезированы производные эудесманолидов, содержащие пиридиновые, 2,4-диоксопиримидиновые или пуриновые заместители в положениях C(13) или C(15). Получены данные о влиянии структуры исходного лактона и заместителей в бромксантине на состав и выходы продуктов. Впервые показано для данного ряда соединений, как варьирование состава каталитической системы позволяет осуществлять регио- (а в некоторых случаях и стереоселективное, имея в виду *Z/E* изомерию) присоединение гетероциклических остатков к эудесманолидам. Так, для реакции метиленлактонов эудесманового типа с 8-бромксантинами найдены оптимальные условия получения продукта с эндоциклической двойной связью с выходами до 92%. Показано, что добавка тетраалкиламмониевых солей и повышение температуры реакции позволяет с высокой селективностью получать 13(2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесманолиды с эндоциклической двойной связью.

Реакцией Соногаширы производных изоалантолактона – 11*R*-[5-бром(йод)урацил-1-ил]эудесма-4(15)-ен-8β,12-диолов с терминальными алкинами синтезированы 11*R*-(5-этилиурацил-1-ил)эудесманолиды, для которых найдены условия циклизации в соответствующие 13{2-оксофуоро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эудесманолиды. Для получения 6-метиламинозамещенных производных фуоро[2,3-*d*]пиримидинов предложена оригинальная методика, включающая Cu-катализируемую реакцию Манниха 11*R*-[(5-этил)урацил-1-ил]эудесманолида с циклическими вторичными аминами и формальдегидом с последующей циклизацией.

Практическая значимость диссертации заключается в разработке удобных методов синтеза гибридных соединений, содержащих в своей структуре фрагмент сесквитерпенового лактона (изоалантолактона, алантолактона и эпоксиизоалантолактона) и гетероциклического соединения (пиримидинов, ксантинов, 6-метиламино-2-оксофуоро[2,3-d]пиримидина). В результате биологических испытаний получен патент РФ № 2536870 на новую группу малотоксичных противоязвенных агентов.

Диссертация Патрушева Сергея Сергеевича общим объемом 170 страниц построена традиционно и состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы и 6 приложений. Диссертация содержит 78 схем, 9 рисунков, 17 таблиц. Список литературы покрывает 193 литературных источника российских и (в основном) зарубежных авторов.

Литературный обзор (глава 1, объемом 27 страниц, страницы 9-36) посвящена каталитическим превращениям α -метилена- γ -бутиролактонов, и это понятно, поскольку один из главных реакционных центров исходных сесквитерпеноидов как раз содержит этот структурный элемент. Обзор достаточно полно отражает современное состояние проблемы функционализации α -метилена- γ -бутиролактонов с помощью современных методов металлоорганической химии с применением комплексов переходных металлов, в том числе палладия(II), рутения(II), меди(I). Подробно рассмотрены стереохимические особенности протекания реакции Хека в ряду α -метилена- γ -бутиролактонов. На основе литературного обзора автор делает обоснованный вывод о перспективности поиска новых методов функционализации сесквитерпеновых лактонов, что еще раз подчеркивает актуальность выбранной темы.

Центральная глава 2 (страницы 37-82) содержит описание проведенных экспериментов и обсуждение полученных результатов, в том числе особенности строения соединений по данным РСА и испытания цитотоксической и противоязвенной активности новых соединений. При исследовании цитотоксической активности был сделан практически важный вывод, что в данном ряду продукты с экзоциклической двойной связью проявляют большую цитотоксичность, чем эндоциклические продукты.

Глава 3 (стр. 84-145) – это экспериментальная часть, включает подробное описание спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а также эксперимента по рентгеноструктурному анализу.

В приложениях 1-6 приведены спектры ЯМР ^1H и ^{13}C некоторых характеристичных соединений 47, 48, 69 и 106.

Основываясь на результатах, полученных ранее для реакции эудесманолидов с галогенаренами, С.С. Патрушев начал свои изыскания с поиска оптимальных условий взаимодействия изоалантолактона с галогенпиримидинами (реакция Хека). Было выяснено, что варьирование основания (переход от NEt_3 к Cs_2CO_3) в реакции с 3-йодпиридином

позволило увеличить выход экзоциклического продукта **32** (соединения с экзоциклической связью проявляют большую цитотоксическую активность, поэтому представляют большую ценность). Интересно отметить, что 4-йодпиридин, напротив, давал относительно высокий выход эндоциклического продукта **36** с эимеризацией у атома C(8). В реакции Хека сесквитерпеновых лактонов с бромпиридинами автором был использован в качестве лиганда кофеин. Это, по сути, использование N-гетероциклических карбеновых комплексов палладия (NHC-Pd), образующихся в реакционной среде *in situ*.

Далее автор подробно изучил взаимодействие изоалантолактона и некоторых его производных с 5-галогензамещенными урацилами. В данном случае реакция Хека протекает более сложно. Кроме Z/E изомеров экзоциклического продукта, наблюдалось частичное деалкилирование N-цианэтилированного урацила, кроме того, наблюдалось присоединение гетероцикла по атому C(15), и образование продукта реакции Михаэля. Образовывалось от четырех до пяти веществ, которые все были выделены на колонке и всесторонне охарактеризованы (это, кстати, говорит о высокой профессиональной подготовке диссертанта). Было показано, что в условиях Джеффри при использовании катализатора Херрманна (ацетат палладия(II) + трис(o-толил)фосфин) наблюдается увеличение селективности образования экзоциклических продуктов.

Далее было изучено взаимодействие эудесманолидов с 8-бромкофеином. Было показано, что добавка тетрабутиламмония бромида и повышение температуры реакции до 140°C позволяет получить почти чистый термодинамический продукт **74** с эндоциклической двойной связью (соотношение **73/74** 1:50 при конверсии 84-96%), в то время как кинетический продукт **73** получается при 120°C (соотношение **73/74** 3:2 при конверсии 85%). Были изучены реакции с 8-бромтеофиллином и 8-бромтеобромином.

Было изучено поведение в этой реакции также 4,15-эпоксиизоалантолактона и спиро[2,2-дихлорциклопропан-1,4'-(4H-15-норизоалантолактона)].

Весьма любопытные результаты были получены в реакции Соногаширы производных изоалантолактона. Так, из 11R-[5-бром(йод)урацил-1-ил]эудесма-4(15)-ен-8β,12-диола с терминальными алкинами были синтезированы 11R-(5-этинилурацил-1-ил)эудесманолиды, для которых найдены условия циклизации под действием солей серебра в соответствующие 13{2-оксофура[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил}эудесманолиды. Это превращение открывает новые перспективы в синтезе гетероциклических производных эудесманолидов.

По кооперации с учеными кафедры фундаментальной медицины медицинского факультета Новосибирского государственного университета была изучена

цитотоксическая активность новых синтезированных соединений на линиях клеток СЕМ-13, U-937 и МТ-4 (таблица 15, стр. 76-81). Всего было проверено 57 соединений. Это обширное исследование завершилось выявлением некоторых закономерностей связи структуры с цитотоксической активностью, что будет использовано в дальнейшей работе лаборатории.

В сотрудничестве с коллегами из лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН была изучена также противоязвенная активность новых веществ, получен патент РФ.

Строение всех новых органических соединений подтверждено спектральными данными и не вызывает сомнений. Диссертационное исследование С.С. Патрушева выполнено с привлечением современных физико-химических методов (ИК-спектроскопия, поляриметрия, масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, в том числе с привлечением методик двумерной протон-протонной и углерод-протонной корреляционной спектроскопии (COZY, ^1H - ^1H NOESY). Для четырех соединений удалось вырастить кристаллы и подтвердить их строение рентгеноструктурным анализом.

По существу выполненной работы замечаний нет. Замечания оппонента касаются только оформления автореферата и диссертации.

Замечания по автореферату.

1. На стр. 6 вместо 5-бром-6-метоксипиридина, очевидно, имелся в виду 5-бром-2-метоксипиридин (соединение 7).

2. Из текста автореферата (стр. 7,8) неясно, сколько $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ брали в реакцию на 16 моль % $(\text{o-Tol})_3\text{P}$ (вероятно, столько же для эффективного образования катализатора Херрманна).

3. Редко, но встречаются опечатки (на стр. 8,9,20,21).

Замечания по диссертации.

1. Стр. 4,18,19,21. PivOH (pivalic acid) переводится на русский как пивáлевая, а не пивалиновая кислота.

2. На стр. 26 реакция с йодрезорцином, а не с 4-йодвератролом.

3. На стр. 30 изодиноксепин должен иметь номер 131, а не 120.

2. В списке сокращений отсутствует лиганд Pheox со стр. 34.

3. На стр. 84 автор совершенно правильно указывает, что удельное вращение измеряется в условных единицах и имеет размерность $\text{град}\cdot\text{см}^3/\text{г}\cdot\text{дм}$. Однако в экспериментальной части (стр. 89 и далее) почему-то указаны градусы.

5. Имеются опечатки на стр. 9 (лейкемия), 12, 16 (стиль последней фразы), 25,27,75,82.

6. По мнению оппонента, соединение 4 на стр. 15 автореферата и оно же – соединение 78 на стр. 60 диссертации названо неправильно.

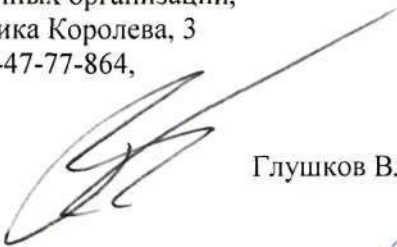
Не считая этих мелких огрехов, в основном диссертация Патрушева Сергея Сергеевича очень аккуратно оформлена, написана хорошим научным стилем, легко читается и оставляет весьма приятное впечатление у рецензента.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Выводы (стр. 146-147) соответствуют поставленным задачам и существу проделанной работы.

Основные результаты автора полностью опубликованы (в том числе в трех статьях из списка ВАК), доложены на Всероссийских и международных конференциях в Новосибирске, Санкт-Петербурге, Москве, Ташкенте. По результатам исследования получен патент РФ № 2536870.

Диссертационная работа Патрушева Сергея Сергеевича на тему «Синтез гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа посредством реакций, катализируемых соединениями палладия и меди» вносит новый вклад в органическую химию. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Патрушев Сергей Сергеевич, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 –органическая химия.

Официальный оппонент:
старший научный сотрудник
лаборатории биологически активных соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук»
Федерального агентства научных организаций,
614013, г. Пермь, ул. академика Королева, 3
тел. (342)-237-82-66, 8-(950)-47-77-864,
e-mail: glusha55@gmail.com
доктор химических наук,
доцент
6 июня 2016 г.


Глушков Владимир Александрович

Подпись Глушкова В.А. заверяю:
Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.  Г. В. Чернова
6 июня 2016 г.

