

ОТЗЫВ

официального оппонента 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.

Сесквитерпеновые лактоны представляют собой класс органических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности. Известны примеры проявления соединениями данного класса противовирусных, противомикробных, противоопухолевых и других свойств. Вместе с тем, интерес представляет введение в структуру сесквитерпеновых лактонов различных фармакофорных групп, что может привести к усилению или изменению биологической активности данных соединений. Учитывая сложность структуры лактонов, для селективного введения новых заместителей необходимы мягкие условия проведения процесса и использование каталитических систем, направляющих реакцию в определенное положение молекулы. В этой связи интерес представляют реакции кросс-сочетания, позволяющие вводить различные структурные фрагменты в молекулы путем селективного образования С-С связи.

Учитывая вышесказанное, разработка новых селективных методов модификации структуры природных лактонов посредством реакций кросс-сочетания, катализируемых соединениями переходных металлов, безусловно, является актуальной задачей.

Цель диссертационной работы Патрушева С. С. заключается в изучении Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания метиленлактонов эудесманового типа с производными пиридина, пиримидина и ксантина, а также Cu-катализируемой реакции Манниха терминального алкина на основе 13-пиримидинэудесманолидов и циклизации соответствующих пропаргиламинопроизводных пиримидинэудесманолидов.

Текст диссертации изложен на 170 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц, 78 схем и 9 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 193 наименования и приложений. Мате-

риалы диссертации изложены в виде 3 статей (все публикации в журналах из списка ВАК), 1 патента и тезисов 9 докладов, сделанных на конференциях различного уровня.

Литературный обзор, изложенный в первой главе, посвящен каталитическим превращениям α -метилен- γ -бутиролактонов и состоит из нескольких разделов. В литературном обзоре автором проводится рассмотрение, анализ и систематизация имеющихся данных по таким типам превращений лактоновых соединений, как Pd-катализируемое арилирование, окислительная и внутримолекулярная реакции Хека, а также реакции арилирования и алкилирования α -метилен- γ -бутиролактонов, катализируемые соединениями Cu и Rh, кросс-метатезис с олефинами и реакции циклоприсоединения. Литературный обзор достаточно полно охватывает публикации, посвященные указанной тематике, хорошо структурирован, и позволяет понять основные закономерности каталитических превращений α -метилен- γ -бутиролактонов в различных условиях. На основании имеющихся данных автором были выбраны направления для проведения собственных исследований.

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

Первый раздел главы 2 обуславливает выбор объектов исследования и изучаемые направления модификации сесквитерпеновых лактонов.

Второй раздел главы 2 посвящен исследованию Pd-катализируемой реакции кросс-сочетания изоалантолактона с различными галогенпиридинами. В результате был впервые синтезирован ряд производных изоалантолактона, содержащих пиридиновый фрагмент в положении C(13). Установлено, что как на конверсию исходного субстрата, так и на изомерный состав образующихся продуктов реакции оказывают влияние такие факторы, как природа используемого в реакции основания, характер галогена, электронные свойства и расположение заместителей в молекуле галогенпиридина. Показано, что добавление в реакционную смесь кофеина существенно повышает активность каталитической системы. Предполагается, что данный факт обусловлен образованием карбеновых комплексов палладия с кофеином, являющихся высоко каталитически активными в данной реакции.

В разделе 3 главы 2 описывается исследование Pd-катализируемой реакции Хека изоалантолактона с N(1)-замещенными или N(1),N(3)-дизамещенными 5-галогенурацилами. В результате были получены производные эудесманолидов, содержащие заместители в положениях C(13) и/или C(15).

Четвертый раздел главы 2 посвящен исследованию возможности селективного введения заместителя в положение C(15) при вступлении в реакцию Хека C(13)-замещенных аддуктов изоалантолактона. Было показано, что хотя в условиях реакции Хека и имеет место образование C-C связи в положении C(15), процесс существенно осложняется протеканием ретро-реакции Михаэля, приводящей к освобождению положения C(13) лактона, и последующей реакцией Хека по данному положению. На протекание побочного процесса существенно влияет природа фрагмента в положении C(13), а также характер используемого основания.

В пятом разделе главы 2 рассматривается возможность синтеза метиленлактонов, содержащих фрагменты пуриновых алкалоидов путем Pd-катализируемой реакции кросс-сочетания лактоновых соединений с 8-бромксантинами (8-бромкофеином, 8-бромтеобромином, 8-бромтеофиллином и др.). В результате был синтезирован ряд продуктов, содержащих пуриновый заместитель в положении C(13). Установлено, что добавление четвертичных аммониевых солей в реакционную среду позволяет существенно изменить селективность образования изомерных продуктов C(13) замещенных лактонов с экзо/эндо двойной связью, в сторону увеличения образования эндо-продукта. В случае реакции алантолактона с 8-бромкофеином наблюдается образование только эндоциклического продукта, что, по-видимому, связано с образованием сопряженной системы в структуре данного продукта.

Шестой раздел главы 2 посвящен синтезу фуropyримидиновых производных изоалантолактона. Первой стадией процесса являлось получение пиримидин-содержащих аддуктов по реакции аза-Михаэля. Полученные соединения вступали в Pd-катализируемые реакции кросс-сочетания с терминальными алкинами с последующей циклизацией под действием нитрата серебра в ацетоне. Кроме того, была разработана методика получения фуropyримидинов, содержащих фрагменты вторичных аминов. В этом случае проводилась реакция кросс-сочетания пиримидин-содержащих производных изоалантолактона с триметилсилилацетиленом. Последующее отщепление кремнийсодержащего фрагмента позволило

получить пиримидинлактоновый аддукт, содержащий терминальную алкиновую группу. Cu-катализируемая реакция Манниха последних со вторичными аминами и циклизация под действием нитрата серебра в ацетоне позволила получить целевые фуropyримидины, содержащие фрагменты вторичных аминов, с хорошими выходами.

Седьмой раздел главы 2 посвящен определению структуры полученных соединений. Состав и строение синтезированных соединений надежно подтверждены результатами элементного анализа, данными масс-спектрометрии и ИК, УФ, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N ЯМР-спектроскопии. Пространственное строение ряда соединений установлено на основе данных РСА.

В разделе 8 главы 2 описываются результаты исследований биологической активности ряда полученных соединений. Установлено, что некоторые из полученных соединений обладают противоязвенной активностью, а также были выявлены агенты, ингибирующие рост опухолевых клеток человека.

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

Завершают диссертационную работу выводы, список цитированной литературы и приложения. Выводы полностью отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения. В приложениях приводятся ЯМР-спектры, подтверждающие строение полученных соединений.

Практическая ценность диссертационной работы С. С. Патрушева заключается в том, что автором разработаны методики синтеза гибридных соединений, содержащие в своей структуре фрагмент сесквитерпенового лактона (изоалантолактона, алантолактона и эпоксиизоалантолактона) и пиримидиндионов, ксантинов (кофеина, теofilлина, теобромина) или 6-метиламино-2-оксофуoro[2,3-d]пиримидинов. Совместно с сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН, изучивших фармакологические свойства новых производных изоалантолактона, выявлена новая группа малотоксичных противоязвенных агентов и проведен анализ «структура - противоязвенная активность». На базе медицинского факультета НГУ осуществлено первичное тестирование гетероциклических эудесманолидов и выявлены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека.

К сожалению, несмотря на высокий уровень выполнения диссертационной работы и ее несомненную научную ценность, у официального оппонента возникли вопросы и замечания к диссертации:

1. Известно, что большое влияние на активность каталитических систем в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания оказывает природа используемого источника палладия, а также структура фосфинового лиганда. Однако, в рамках настоящей работы не рассматривались два этих важных фактора, авторами были использованы только $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и $\text{P}(\text{o-Tol})_3$. Также в работе упоминается использование кофеина в качестве карбенового лиганда комплекса палладия. Не было бы логично изучить активность ННС-комплексов палладия со стандартно используемыми карбеновыми лигандами на основе 1,3-диарилимидазолия?

2. Не вполне удачно использование понятия «безлигандный катализ». В случае, когда процесс проводится в среде таких растворителей, как CH_3CN или ДМФА, в качестве лигандов могут выступать сами молекулы растворителя.

3. В ряде случаев авторами наблюдалось значительное влияние четвертичных аммониевых солей на селективность образования продуктов кросс-сочетания, однако не приводится возможного объяснения данного явления.

4. Работа содержит некоторое количество технических неточностей, неудачных выражений и 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 производных сесквитерпеновых лактонов путем каталитических реакций, имеющей существенное значение для развития химии природных соединений, а также гомогенного и металлокомплексного катализа. На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации Патрушев Сергей Сергеевич

достоин 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

«03» июня 2016 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