

ОТЗЫВ

официального оппонента

Глушкова Владимира Александровича

на диссертацию ГРОМОВОЙ МАРИИ АЛЕКСАНДРОВНЫ на тему «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.

Диссертация Громовой Марии Александровны посвящена синтетическим превращениям производных изопимаровой и 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислот, конкретно синтезу конъюгатов дитерпеноидов с азотсодержащими гетероциклическими соединениями методами металлокомплексного катализа.

Эта работа осуществлялась в русле выполняемых в НИОХ СО РАН им. Н.Н.Ворожцова исследований по приоритетному направлению 5.6 «Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения» (программа фундаментальных научных исследований СО РАН V.41.1, проект V.41.1.6 «Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов»), при поддержке РФФ (гранты №№ 14-03-00822, 18-13-00361) и РФФИ (гранты №№ 15-03-0546, 16-53-44027, 18-03-01012, р_мол_а 17-43-543235) и гранта Президента для поддержки научных школ (НШ-2625.2014.3).

Как показывают последние публикации лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН (зав. – профессор, доктор химических наук Шульц Эльвира Эдуардовна), подход к конструированию лекарственных средств путем химической модификации природных ди- и тритерпеновых матриц полностью оправдывает себя. Введение в молекулы природных терпеноидов азотсодержащих гетероциклических фрагментов приводит к появлению цитотоксической активности, которой по отдельности не обладают ни исходный терпен, ни азотсодержащий гетероцикл. В этом смысле работа М.А. Громовой, посвященная синтезу конъюгатов дитерпеноидов с оксазолинами, карболинами, 1,2,3-триазолами, индолами, бензопиранами и др. с помощью современных методов металлокомплексного катализа, несомненно, **актуальна**.

Научная новизна. После классических работ Тосте (F. Dean Toste), Хашми (A. Stephen K. Hashmi), Эчаваррена (Antonio M. Echavarren), Фюрстнера (Alois Fürstner) и других выдающихся химиков-органиков современности применение «золотого катализа»

в химии дитерпеноидов было, конечно, вопросом времени. И вот этот момент настал! (Характерно, что в недавно Уфе также начали использовать комплексы Au(I) для модификации тритерпеноидов – см. A.Yu. Spivak et al., *Tetrahedron*, 2018, Vol. 74, P. 1888). В диссертации Марии Александровны получены весьма интересные результаты по катализу реакции аллильного аминирования и амидирования метилового эфира 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты анилинами, *трет*-бутилкарбаматом и бензолсульфамидом в каталитической системе с 2-6 моль% AuCl₃. Показано, что реакции в присутствии AuCl₃ и AuCl₃/AgOTf протекают с образованием 7 α -, 7 β -амино-15,16-дигидросандаракопимаровой и 14-амино-15,16-дигидроизопимаровой кислот. Выявлены закономерности влияния природы нуклеофила на выход и состав продуктов. Предложены условия получения продуктов аминирования с высоким выходом и селективностью.

Предложена эффективная методика окисления метилизопимарата до метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата; на основе которого разработаны одnoreакторные методы синтеза 13-(оксазол-5-ил)-15,16-биснорпимаранов, а также β -карболинов с дитерпеновым заместителем.

Предложен одnoreакторный метод синтеза 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов, включающий образование α -йодкетона, окисление до α -кетоальдегида и его конденсацию в оксазолы.

Разработан one-pot двухстадийный метод синтеза оптически активного 5-метилен-4,5-дигидрооксазола; предложены условия его селективного бромирования. На основе терпеноидных 5-(бромметил)- и 5-(азидометил)оксазолов получен ряд неизвестных ранее соединений, содержащих изопимарадиеновый и аминокислотный фрагменты, соединенные оксазольным или 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольным линкером.

Предложены условия получения нового дитерпеноидного N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида из N-пропаргиламида изопимаровой кислоты. Разработан эффективный метод получения 5-[1-(арил)винил]-4,5-дигидрооксазолов с дитерпеновым заместителем Pd-катализируемой домино-реакцией кросс-сочетания и циклизации дитерпеноидного N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида с различными арил(гетарил)-галогенидами. Показано, что реакции вышеупомянутого алленилметиламида с 2-йоданилином, 2-йодфенолом и 2-йодбензойной кислотой протекают хемоселективно с образованием продуктов циклизации с участием заместителя в ароматическом цикле.

Теоретическая и практическая значимость диссертации. М.А. Громовой подробно изучены следующие превращения в ряду дитерпеноидов изопимаранового ряда: Au/Ag-катализируемые реакции аллильного аминирования, амидирования и сульфоамидирования, Pd-катализируемые реакции Вакер-окисления, кросс-сочетания и

циклизации, Zn-катализируемая реакция циклизации пропаргиламида, Cu-катализируемая реакция [3+2]-диполярного циклоприсоединения, а также логически сопутствующие им реакции конденсации и нуклеофильного замещения. Выявленные закономерности протекания реакций открывают новые возможности для селективной модификации пимаранового остова. Корпус экспериментальных данных по превращениям N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты дополняет теоретические представления о реакционной способности функционализированных алленов во взаимодействии с арилгалогенидами.

Разработаны оригинальные методики синтеза 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, 5-(бромметил)оксазола и 5-(азидометил)оксазола, содержащих терпеноидный заместитель в положении C-2. Широкое варьирование заместителей в субстратах и реагентах привело к созданию рядов ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН и медицинского факультета НГУ первичного скрининга цитотоксичности новых производных изопимаровой кислоты, содержащих гетероциклические заместители в положениях C-4, C-15,16, в отношении опухолевых клеток человека (линий МТ-4, ВТ-474, СЕМ-13, U-937, DU-145, MCF-7 и др.) выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается комплексом современных физико-химических методов, использованных соискателем для подтверждения структуры вновь синтезированных органических соединений. Это ИК и УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР ^1H (на 400-600 МГц) и ^{13}C (на 100-150 МГц) спектроскопия, в том числе корреляционная протон-протонная и углерод-протонная, с привлечением методов COSY, COXH, COLOC, NOESY. Тут следует отметить, что Марией Александровной с достаточной степенью убедительности проведено отнесение всех сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C большинства вновь синтезированных веществ как с развязкой от протонов, так и без оной. Для двенадцати соединений (на моей памяти это рекорд для кандидатской диссертации!) удалось вырастить кристаллы и подтвердить их строение рентгеноструктурным анализом.

Диссертация М.А. Громовой общим объемом 250 страниц построена традиционно и состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы и 4 приложений.

Диссертация содержит 93 схемы, 10 рисунков, 10 таблиц. Список литературы содержит 240 литературных источника российских и зарубежных авторов.

Литературный обзор (глава 1, объемом 50 страниц, страницы 10-59) посвящен трициклическим тритерпеноидам пимаранового ряда: их нахождению в природе, биологической активности и разнообразным химическим превращениям, среди которых подробно рассмотрены реакции восстановления, окисления, микробиологического окисления, эпоксидирования, гидроборирования, оксимеркурирования, и другие разнообразные функционализации пимаранового и изопимаранового скелета, включая перегруппировки в стероиды, стробановые и хибановые дитерпеноиды. По широте и глубине рассматриваемого материала, его логически безупречной организации данный литературный обзор представляет ценность сам по себе и может быть опубликован как энциклопедически полный справочник по химии пимарановых и изопимарановых дитерпеноидов.

Центральная глава 2 (страницы 60-102) содержит описание проведенных экспериментов, обсуждение полученных результатов и данные по биологической активности новых соединений.

В начале работы М.А. Громовой было подробно изучено аминирование 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата **3** различными анилинами, бензолсульфамидом и *трет*-бутилкарбаматом. Было показано, что в ряду кислот Льюиса или Бренстеда наиболее перспективным катализатором является хлорид золота(III). Далее проводили оптимизацию реакции, варьируя мольную долю катализатора, растворитель и различные добавки (AgOTf). Показано, что в Au(III)-катализируемой реакции аллильного аминирования соединения **3** *орто*-, *мета*- и *пара*-нитроанилинами преимущественно образуются 7 α -аминозамещенные продукты, хотя для двух последних анилинов наблюдается также образование небольшого количества 7 β -аномера. Интересно, что эти аномеры различаются по знаку удельного вращения (7 α -аминозамещенные соединения, кроме **5**, имеют положительное значение удельного вращения, тогда как 7 β - - отрицательные). Было выделено немного продуктов аминирования по атому C-14 (соединения **11**, **16**) и продукт алкилирования ароматического ядра в *пара*-положение к аминогруппе (соединение **8**), а также некоторые побочные продукты изомеризации исходного дитерпена. Следует отметить большое экспериментальное мастерство Марии Александровны, которая выделяла колоночной хроматографией из одного опыта иногда по 4-6 соединений, все из которых были полностью охарактеризованы физико-химическими методами. Далее были в этой реакции изучены другие анилины, бензолсульфамид и *трет*-бутилкарбамат.

Следующий этап работы М.А.Громовой состоял в наработке кетона **47** Вакер-окислением метилизопимарата. Метилкетон **47**, в свою очередь, после йодирования был окислен по Корнблему до 16 оксоальдегида, который *in situ* был использован для синтеза оксазолов (**49a-i**) и карболинов (**56-61**) дитерпенового ряда.

Далее автором была изучена внутримолекулярная циклизация пропаргидамида изопимаровой кислоты (соединение **63**). В зависимости от выбранного катализатора (ZnI_2 или $\text{CuI}/i\text{-Pr}_2\text{NH}$) образовывался метиленоксазол **65** либо его смесь с оксазолом **64**. Бромирование/азидирование метиленоксазола **65** привело к интересному синтону – азидометиленоксазолу **69**, который методом клик-химии был превращен в ряд дитерпеноидных конъюгатов с 1,2,3-триазолом **73a-e**. Реакция Хьюсгена с N,N -дипропаргиламидами **74a,b** дала выход к весьма интересным симметричным (**76**) или несимметричным (**75**) триазоловым терпеноидам - перспективным цитотоксическим агентам. Попутно было показано, что замена дитерпенового остатка на циклогексановое кольцо (соединения **86,87**) приводит практически к полной утрате цитотоксического действия (см. схемы на стр. 232). Тем самым было экспериментально подтверждена необходимость дитерпенового остова для проявления биологической активности.

Большим синтетическим достижением считаю синтез N -(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты и изучение его Pd -катализируемой реакции кросс-сочетания – циклизации. Взаимодействие с N -Вос-*орто*-йоданилином приводило к дитерпеновым инголам **92,93**, а реакция с *орто*-йодфенолом давала дитерпеноидные дигидробензопираны **95,96** и бензофураны **97,98**, правда, с низкими выходами (12-30%). Думается, здесь требуется оптимизация.

С большим интересом я прочитал раздел 2.7 «Некоторые вопросы установления строения синтезированных соединений (стр. 94-99). Это весьма важный раздел диссертации, содержащий ценную информацию по расшифровке ЯМР спектров дитерпеноидов ряда метил изопимарата и метил сандаракопимарата, а также дитерпеновых карболинов, оксазолов и индолов.

Глава 3 (стр. 103-189) – это экспериментальная часть, включает подробное описание новых соединений, их спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

В приложении 1 приведено описание рентгеноструктурных экспериментов соединений **6, 25, 28, 37, 47, 49a, 60, 63, 64, 91, 97, 100**.

В приложении 2 приводятся данные по цитотоксичности новых соединений.

В приложении 3 – данные по противовоспалительной активности и методики биологических испытаний.

В приложении 4 даны в табличном виде спектры ЯМР ^{13}C большинства новых соединений без развязки от протонов.

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

Замечания по автореферату.

1. На стр. 8 автореферата в таблице 1 продукты, вероятно, должны иметь номера **5,6,7** и **8**.
2. Стр. 12, схема 10: R оксазолина и R в карбоксильной группе надо как-то различить. Соед. **51** следует назвать 15-оксо-16-метилсульфанил-15,16-дигидроизоимаратом.
3. Стр. 19, схема 22: очевидно, в формулах 2-йодпиразина и соед. **90i** ошибка (не хватает атома азота).

Замечания по диссертации.

Работа Громовой М.А. очень аккуратно оформлена, написана хорошим научным стилем, легко читается и оставляет прекрасное впечатление. Тем не менее, некоторые недочеты все же были замечены оппонентом.

1. Стр. 13,14: соединение **17** является диенолом, а не диолом.
 2. Стр. 15. В формуле соед. **25** пропущен кислород: $7\beta\text{-O}\dots$
 3. Стр. 25, вторая строчка сверху: метил 15(R)-амино-8(14)пимарен-18-оат (соед. **99**).
- Схема 6. Непонятно, как в условиях «е» соед. **103** превращается в соед. **104**. Может, что-то напутано?
4. Стр. 35. В тексте – *пара*-нитронадбензойная кислота, на схеме 23 – *мета*-нитронадбензойная кислота. Чему верить?
 5. Стр. 38. Соед. **195** на схеме 23 не является эпоксидом.
 6. Стр. 42. В тексте и на схеме 32 вместо соед. **118** должна быть кислота **117**.
 7. Стр. 43, схема 33. В надписи под схемой должно быть *b* вместо *d*.
 8. Стр. 44. Схема 34. Очевидно, последние две реакции над стрелочками должны быть *f* и *g*.
 9. Стр. 45. В соед. 247 вероятно, должно быть CN вместо CH_2NH_2 (схема 36).
 10. Стр. 46. Над первой стрелочкой д.б. *a,b*; над второй – *c*, над третьей – *d*.
 11. Стр. 48. Вторая строчка с верху: перепутаны кислоты **271** и **273**.

12. Стр. 52. Ссылка [51]. В этой статье речь идет, строго говоря, об адамантилметиламиде акантовой кислоты.

13. Стр. 89. Пиразин с ошибкой.

14. Стр. 93. Последняя строчка. Возможно, пропущено: «превращение с».

15. Стр. 95. Соед. 7: 5.33 м.д. - сигнал протонов Н(7) и Н(11) (а не Н(8)) !

16. Стр. 97, восьмая строчка: я насчитал слабополярный сдвиг ароматических протонов индольного кольца в размере 0.11 – 0.61 м.д. вместо 1.41 – 1.50 м.д.

Внизу: я не понял, что за синглеты 5.07 и 5.55 м.д. протонов 1,2-дизамещенной двойной связи в соед. 97. Поясните, пожалуйста.

17. В качестве пожелания хотелось бы в экспериментальной части среди прочих данных видеть также величины R_f новых соединений.

Вопрос. Поскольку на стр. 68 диссертации выдвинуто предположение, что реакция аллильного аминирования протекает через карбокатионный интермедиат, то логично было бы исследовать в данном процессе анилины с электронодонорными группами (например, *пара*-анизидин, *пара*-хлоранилин, *пара*-толуидин). Я, понимаю, что окрашенные производные *мета*- и *пара*-анилинов легче снимать с колонки, но все-таки: не было ли попыток использовать в Вашей реакции вышеперечисленные анилины?

Диссертация М.А. Громовой представляет собой завершенное исследование, объединенное внутренним единством. По предмету и методам исследований диссертация полностью соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Выводы (стр. 190-191) 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, Шерегеше.

Диссертационная работа Громовой Марии Александровны на тему «Синтез и превращения азотсодержащих производных изопимаровой кислоты с помощью реакций каталитического аминирования, циклоизомеризации и 1,3-диполярного циклоприсоединения» вносит новый вклад в органическую химию дитерпеноидов и в развитие методологии каталитического аминирования и 1,3-диполярного циклоприсоединения. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация 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, Громова Мария Александровна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:
старший научный сотрудник
лаборатории биологически активных соединений
«Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального
исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук,

614013, г. Пермь, ул. академика Королева, 3
тел. (342)-237-82-66, 8-(982)-25-20-879,
e-mail: glusha55@gmail.com

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия,

доцент

Глушков Владимир Александрович

30 августа 2018 г.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.

3 сентября 2018 г.

