

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Петровой Ксении Юрьевны на тему: «СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ S-, N-, C-ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ»,

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности:

02.00.03 – органическая химия

Органические производные пуринов и пиримидинов широко распространены в живой природе, они включены во многие процессы, происходящие в живых организмах. Без производных пуринов и пиримидинов невозможны хранение и передача наследственной информации, сосредоточенной в молекулах нуклеиновых кислот. Молекулы, содержащие пуриновые и пиримидиновые фрагменты вовлечены в процессы энергетического обмена в живых клетках, а также в процессы ферментативного катализа.

Органическая химия азотсодержащих гетероциклов достаточно богата и разнообразна, к настоящему моменту разработано множество способов функционализации таких гетероциклических соединений. Вместе с тем, изучение реакционной способности отдельных классов гетероциклов остаётся актуальной и востребованной задачей, поскольку имеющиеся на сегодняшний момент данные, увы, не позволяют однозначно предсказать направление протекания тех, или иных химических процессов.

Многие функционализированные производные пуринов и пиримидинов ожидаемо проявляют биологическую активность. Достаточно высокая и разнонаправленная реакционная способность этих производных позволяет вводить в целевые молекулы различные дополнительные фармакофорные группировки. В литературе имеются данные о том, что замещённые и полициклические производные пуринов и пиримидинов демонстрируют эффективность в терапии онкологических и вирусных заболеваний, гельминтных поражений, модифицируют реакции иммунной системы на внешние раздражители. Препараты на их основе могут проявлять противовоспалительную и обезболивающую активность.

Исследование возможности целевой функционализации пуриновых и пиримидиновых производных, поиск эффективных способов введения фармакофорных групп и аннелирования дополнительных гетероциклов, вследствие всего вышесказанного, является важной задачей.

Принимая во внимание изложенные факты, тему диссертации, представленную к защите К. Ю. Петровой, следует признать актуальной.

Диссертационная работа К. Ю. Петровой написана по традиционному плану, она изложена на 176 страницах и состоит из введения, трёх глав, выводов и списка цитируемой литературы (206 наименований). Диссертация включает 153 схемы, 26 таблиц и 20 рисунков.

Во *введении* приведены исчерпывающие формулировки актуальности темы, целей, основных задач и практической значимости диссертационной работы.

В *главе I* основательно, грамотно и подробно приводятся и анализируются литературные данные об особенностях реакционной способности пуриновых и пиримидиновых производных и о способах создания конденсированных полициклических систем на их основе. Диссертант собрала данные о влиянии природы реагентов и условий реализации процессов на направления протекания реакций и состав продуктов.

Глава II посвящена исследованию особенностей синтеза 6-алкенил(пропаргил)сульфанилпуринов, 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов, 1-алкенилтеоброминов, 2-органилсульфанилпиримидин-4(3H)-онов, а также изучению химических свойств S-производных пуринов-6-тионов, 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов, 2-органилсульфанилпиримидин-4(3H)-онов, 1-алкенилтеоброминов в реакциях с галоген-

нами, солями ртути и т.д. Состав и строение вновь синтезированных соединений установлен преимущественно с использованием ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Для некоторых аддуктов имеются данные рентгено-структурного анализа. Автор подробно анализирует особенности фрагментации молекул синтезированных соединений в условиях масс-спектрометрии.

В главе III автор тщательно и подробно описывает особенности проведения экспериментов, а также условия синтеза новых соединений и методики, использованные им в процессе реализации работы.

Следует отметить, что диссертант в процессе планирования исследований и проведения экспериментальной работы проявила достаточно глубокие познания о сущности проблемы и применила систематический подход к её решению.

Подводя итоги анализа диссертационной работы, можно выделить её основные результаты:

- Разработан метод алкилирования пурин-6-тиона, 6-аминоурацил-2-тиона, 6-фенилурацил-2-тиона и 5-аллил-6-метилурацил-2-тиона органигалогенидами в водно-спиртовой среде (10:1) с образованием неизвестных ранее S-производных пурин-6-тионов и пиримидин-2-тионов. Осуществлен синтез ранее неизвестных производных теofilлина, 8-хлортеofilлина и теобромина.
- Найдено, что S-аллильные, S-металлильные, S-циннамилльные и S-пропаргильные производные пурин-6-тионов, 6-аминоурацил-2-тиона и 6-фенилурацил-2-тиона реагируют с бромом и иодом с аннелированием тиазольного цикла, S-пренильные и S-бут-3-енильные производные – тиазинового цикла, а при иодциклизации 6-(2-бромаллил)сульфанилпурина и 2-(2-бромаллил)сульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-она – тиазольного цикла..
- Впервые получена новая гетероциклическая система – фууро[2,3-d]тиазоло[3,2-a]пиримидин взаимодействием 2-аллилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-она с иодом и бромом. Реакцией 2-бензилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-она с иодом и бромом синтезированы неизвестные ранее замещенные фууро[2,3-d]пиримидины.
- Разработан метод синтеза тиазоло[2,3-i]пуриниевых систем гетероциклизацией 6-аллилсульфанилпурина под действием хлорида и иодида ртути (II).
- Показано, что иодиды 7-иодметил-7-метил-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-i]пуриния и 7-метилен-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пуриния проявляют антибактериальную и антимикотическую активность, а 6-металлилсульфанил- и 6-(2-бромаллил)сульфанилпурины проявляют антибактериальную активность.

В целом, сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, её выводы и практическая значимость существенных замечаний у оппонента не вызывают.

С практической точки зрения полученные результаты могут быть значимы для скрининга биологической активности синтезированных соединений с целью поиска новых фармацевтических препаратов, а также при разработке методов синтеза новых гетероциклических производных.

Следует также отметить достаточно логичное и последовательное изложение материалов диссертационной работы.

По работе у оппонента есть следующие вопросы и замечания:

1. В диссертации не указано, какие из соединений, полученных автором, ранее не были описаны в литературе. Сколько новых соединений было синтезировано диссертантом в процессе выполнения данной работы и для скольких соединений автором были разработаны новые (более эффективные), либо улучшены известные методики получения? Полагаю, что ответ на этот вопрос помог бы улучшить восприятие и

- общее впечатление от работы.
2. В процессе осуществления работы диссертант изучила особенности протекания большого количества реакций. Многие из исследуемых исходных соединений имеют по несколько потенциально активных реакционных центров, которые могут быть задействованы в предлагаемых условиях реакций алкилирования, либо циклизации под действием галогенов. Очевидно, что в разных случаях так и происходит. Однако, автор, как правило, ограничивается констатацией свершившегося факта, не делая попыток объяснения причин наблюдаемых явлений. В качестве одного из примеров подобного изложения материала можно привести реакции, изображённые на схеме 2.14 на стр. 54 диссертации.
 3. Для оценки цитостатической активности и активности как антагонистов пурина соединений **2.2a-g** автор применила компьютерные расчёты с использованием программного продукта PASS, токсичность этих соединений оценивали при помощи программного продукта GUSAR (стр. 43). Есть ли у автора работы оценки адекватности применения данных программных продуктов конкретно к данному типу соединений? Проводились ли сравнительные испытания реальной и рассчитанной активности на конкретных примерах для этих, или похожих веществ?
 4. Для интерпретации ^1H ЯМР спектра смеси продуктов реакции аллилирования сульфида **2.2a**, состоящей из трёх изомерных и близких по своей природе продуктов, автор использует результаты обработки спектра на онлайн-ресурсе www.nmrdb.org. Известно, что программно рассчитанные спектры ЯМР достаточно часто не соответствуют реально полученным. Насколько можно доверять приведённым в работе данным о характеристиках ^1H ЯМР спектров, приведённых в работе для каждого из компонентов в отдельности? Насколько точны данные о количественном составе смеси, определённые в результате анализа того же спектра? Также недостаточно убедительной выглядит аргументация структуры продуктов реакции **2.2f** с бромом (стр. 89) и циклизации кетона **2.2h** (стр. 99-100), также опирающаяся только на данные анализа спектров при помощи вышеупомянутого онлайн-сервиса. В обоих случаях ^1H ЯМР спектры альтернативных возможных продуктов не должны сильно отличаться от спектров продуктов, описанных в тексте диссертации. Возможно, автору следовало бы применить методики двумерной спектроскопии ЯМР для анализа структуры этих продуктов реакции.
 5. В комментарии к схеме 2.18 на стр. 56 автор утверждает, что «на первой стадии идет ацилирование атома азота N_9 и образование соединения A_{15} , а на второй стадии – дальнейшее замещение брома на метокси-группу». На основании каких фактов установлена именно такая очередность протекания процесса? Возможен ли обратный порядок осуществления стадий? Эти же вопросы возникают и при прочтении описания реакции теофиллина **2.11** с дихлоридиэтиловым эфиром (Схема 2.21 на стр. 59)
 6. Как анализировали реакционные смеси соединений **2.23c** и **2.24a**, **2.28b** и **2.24b**, **2.28d** и **2.24c**, **2.4a** и **2.5a**, **2.4b** и **2.5b**, **2.10i** и **2.10j**, **2.38a** и **2.39**, а также пронумерованные иодиды на стр. 147? Поскольку в описание этих соединений включены данные спектроскопии ЯМР, возникает вопрос: выделяли ли чистые компоненты, чтобы произвести правильное отнесение линий в спектрах ЯМР?
 7. В целом следует отметить орфографически грамотную манеру изложения автором материалов диссертации. Однако, оппоненту всё же удалось найти несколько недочётов, опечаток и неудачных выражений. Вот неполный список: а) у схемы 1.1 на стр. 8 отсутствует подпись; б) согласно правилам оформления диссертационных работ, ссылки должны нумероваться в порядке появления в тексте. Странно, что ссылка [20] появляется на стр. 7, а ссылка [18] появляется только на стр. 21; в) в описании данных элементного анализа соединения **2.44c** (стр. 153) ошибочно приведены данные соединения **2.45a**; г) выражения «узкой полосы средней интенсив-

ности деформационных колебаний» на стр. 54, «линейные системы (структуры)» на стр. 37 и стр. 110 неудачны с точки зрения оппонента (почему бы не применить слово «линейные»); д) не очень понятен смысл термина «островные структуры», использованный диссертантом на стр. 104; е) опечатки: «цистостатический» на стр. 43, «уксуной» на стр. 118 и т.д.

Указанные замечания не затрагивают основных выводов и итогов работы. Большинство результатов работы основано на тщательных экспериментальных данных, обобщениях экспериментального материала и данных, имеющихся в литературе. Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основное содержание работы. Материалы диссертации отражены в 7 рецензируемых статьях в отечественных изданиях.

В целом **диссертация является научно-квалификационной работой, в которой автором предложено решение проблемы органической химии, имеющей важное народнохозяйственное значение**, поскольку разработаны новые эффективные методы синтеза полициклических пуринов и пиримидинов, основанные на реакциях алкилирования и гетероциклизации под действием галогенов.

Выполненное К.Ю. Петровой исследование соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия по формуле и областям исследования (п.п. 1, 2, 3).

Считаю, что диссертация К.Ю. Петровой «Синтез и гетероциклизация S-, N-, C-производных пуринов и пиримидинов» удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9–14), а её автор, Петрова Ксения Юрьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности *02.00.03 – органическая химия*.

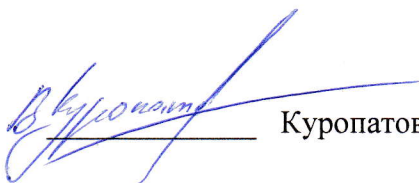
Официальный оппонент,

Ведущий научный сотрудник

лаборатории металлокомплексов с редокс-активными лигандами

ФГБУН Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН

доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений)



Куропатов Вячеслав Александрович

603950 Нижний Новгород, ул. Тропинина, 49,
ИМХ РАН, Куропатов Вячеслав Александрович.
Тел. +7 (905) 1902995, e-mail: viach@iomc.ras.ru

19 июня 2020 г., Нижний Новгород

Подпись В.А. Куропатова заверяю.

Учёный секретарь ИМХ РАН,

к.х.н.

19 июня 2020 г.



К.Г. Шальнова