

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Сергея Сергеевича Патрушева «Синтез гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа посредством реакций, катализируемых соединениями палладия и меди», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Эудесмановые сесквитерпеноиды изоалантолактон и алантолактон, выделяемые из девясила высокого *Inula helenium*, являются перспективной платформой для синтеза новых терапевтических агентов. Во-первых, они сами проявляют широкий спектр биологической активности. Во-вторых, они имеют двойную связь, активированную оксогруппой лактонного кольца, что позволяет использовать её для создания новой связи С-С по реакции Хека или связи С-N по реакции аза-Михаэля. И действительно, в литературе описаны продукты кросс-сочетания сесквитерпеновых лактонов с арилгалогенидами, которые продемонстрировали цитотоксическую, противоопухолевую, противовоспалительную и анальгетическую активности. Поэтому диссертационная работа С.С.Патрушева, посвященная синтезу гетероциклических производных алантолактона, изоалантолактона и 4,15-эпоксизоалантолактона по реакциям Хека и аза-Михаэля с пиридинами, урацилами и ксантинами, является **актуальной**. Объем выполненной синтетической работы потрясает – впервые синтезировано более ста неизвестных ранее гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа. При этом во всех случаях С.С.Патрушев тщательно подбирал условия реакций, варьируя природу лиганда металлокомплекса и основания, добиваясь высокой селективности, максимальных выходов и конверсии. Можно констатировать, что диссертантом разработаны методики синтеза неизвестных ранее гибридных соединений, построенных из сесквитерпеновых лактонов и пуриновых алкалоидов. Причем первичный биоскрининг выявил серию соединений избирательно цитотоксичных в отношении СЕМ-13 Т-клеточных лейкозов человека и U-937 клеток моноцитной лейкемии-лимфомы человека. Несколько синтезированных соединений проявили высокую противовоспалительную активность. То есть, предложенный С.С.Патрушевым путь модификации эудесмановых сесквитерпеноидов представляется перспективным для получения новых терапевтических агентов. Таким образом, **новизна** диссертационной работы и её **практическая значимость** очевидны.

Интересно отметить следующее. Всегда считалось, что именно наличие активированной двойной связи C11(13) метилен сесквитерпеновых лактонов обуславливает их цитотоксичность. Однако проведенная диссертантом её модификация привела не к утрате активности, а к появлению селективности воздействия. То есть, вопрос о биомиметизации (предполагалось, что это цистеиновые остатки ферментов) возникает вновь.

Небольшое замечание. Ни в автореферате, ни в диссертации не упоминается, каким образом диссертант различал E- и Z-изомеры по экзоциклической связи C(11)=C(13).

Материал диссертационной работы Сергея Сергеевича Патрушева позволяет считать его высококвалифицированным химиком и экспериментатором высокой пробы. Вне всяких сомнений он заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Ведущий научный сотрудник

лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений

ФГБУН Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН

(420088, Казань, ул. Арбузова, 8),

д.х.н., профессор

Катаев Владимир Евгеньевич

тел. (843) 273-93-65

e-mail: kataev@iopc.ru



ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ

ЗАВЕДУЮЩИЙ
КАНЦЕЛЯРИЕЙ

Катаев В.Е.
Митрофанова А.И.

20 16