

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
нефтехимии и катализа Российской
академии наук член-корреспондент РАН



Джемилев У.М.

31 мая 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **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

Изучение целенаправленных синтетических трансформаций природных соединений с целью поиска и разработки биологически активных агентов составляет перспективное направление синтетической органической химии. Особое внимание при этом уделяется разработке новых методов модификации указанных соединений, в том числе, каталитических превращений полифункциональных веществ с определенной биологической активностью. В этом контексте все более широкое применение находят подходы, которые позволяют провести синтез перспективных соединений с применением металлокомплексных реакций на ключевых стадиях. Диссертационная работа Патрушева С.С. посвящена разработке способов модификации сесквитерпеновых лактонов эудесманового типа. Эудесманолиды, среди которых есть весьма полезные соединения, обладают разнообразной биологической активностью. Алантолактон и его изомер

изоалантолактон входят в состав противоязвенного лекарственного препарата аллантона. К эудесмановому ряду принадлежат интересные фитотоксины и фитоалексины. **Актуальность** работы сформулирована как расширение синтетических возможностей природных сесквитерпеновых лактонов и синтез новых фармакологически активных соединений. Поддержка проводимых исследований грантами РНФ, РФФИ и Президента России по поддержке ведущих научных школ подтверждает актуальность и научную значимость данной работы.

Научная и практическая значимость диссертационной работы Патрушева С.С. заключается в исследовании реакции Хека природных и синтетических α -метиленлактонов с галогенпиридинами, галогенурацилами и 8-бромксантинами. Автором предложен метод модификации сесквитерпеновых метиленлактонов с введением гетероциклического заместителя по α -метиленовому фрагменту с сохранением его олефиновой природы. Выявлена высокая активность и селективность метиленлактонов эудесманового типа в реакции Хека. В работе показана значительная зависимость выхода продуктов арилирования от природы каталитической системы, структуры реагирующих компонентов и условий реакции. Показана возможность селективной модификации по циклу А декалинового фрагмента эудесманолидов с помощью реакции Pd-катализируемого кросс-сочетания. Синтезированы конъюгаты нового типа, содержащие фрагменты сесквитерпеноидов и фуоро[2,3-d]пиримидинов.

Практическая значимость работы Патрушева С.С. заключается в разработке эффективных способов получения ранее не известных групп сесквитерпеновых лактонов эудесманового типа, содержащих пиридиновые, урацильные, ксантиновые или фуоропиримидиновые заместители при атоме С-13, выявлении новой перспективной группы противоязвенных агентов, а также перспективных для дальнейшего изучения ингибиторов роста опухолевых клеток человека в ряду синтезированных соединений.

Диссертация Патрушева С.С. состоит из введения, литературного обзора, главы с обсуждением результатов исследований автора, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и Приложения (Спектры ЯМР синтезированных соединений – 6 рисунков). Текст работы изложен на 170 страницах. Библиографический список диссертационной работы включает 193 источника (из них – 131 за 2001-2016 гг). При написании литературного обзора использовано 76 источников (из них 55 ссылок за 2001-2011 гг). Ссылки [102, 113, 138, 150, 179] относятся к работам соискателя. В литературном обзоре (28 стр.), обобщены литературные данные по каталитическим превращениям α -метил- γ -бутиролактонов. Эта часть диссертации содержит много ценных сведений по современным направлениям синтетической модификации метил- γ -бутиролактонов и, в частности, сесквитерпеновых лактонов (рассмотрены Pd-катализируемые реакции арилирования, окислительные реакции Хека, Rh- и Cu-катализируемое восстановительное арилирование и алкилирование α -метил- γ -бутиролактонов, кросс-метатезис и реакции циклоприсоединения).

Вторая глава содержит описание результатов исследований, впервые проведенных автором. Автором проведено тщательное обоснование выбора объектов исследования и синтетических подходов к модификации. Последние, направленные на введение азотсодержащих гетероциклических фрагментов в молекулу сесквитерпеноидов, включали реакцию Хека с галогенпиридинами галогенурацилами и ксантинами, а также модификацию доступного продукта реакции *аза*-Михаэля изоалантолактона с галогенурацилами. На основании результатов взаимодействия изоалантолактона с галогенпиридинами автор сделал обоснованный вывод о том, что селективность реакции Хека в значительной мере обусловлена электронными эффектами галогенпиридина. Заслуживает внимания высокая химическая активность галогенурацилов в реакции Хека с изоалантолактоном. Выявлена существенная роль добавки – тетраалкиламмониевых солей для увеличения селективности образования (*E*)-13-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманолидов. Конечно же,

следует отметить, что в ходе исследований обнаружена возможность участия в реакции кросс-сочетания двойной связи в цикле А изоалантолактона. Диссертант показал возможность селективного введения гетероциклического заместителя (пиридинового или урацильного) в этот цикл на примере реакции 13-метокси-11,13-дигидроизоалантолактонов с 5-бромдиметилурацилом или 3-иодпиридином.

Диссертантом выявлена значительная зависимость активности метиленлактонов эудеманового типа в реакции Хека от их строения. Так, если реакция Хека изоалантолактона и его 4,15-модифицированных производных с 8-бромкофеином протекала с высокой конверсией и выходом 13-(2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесманолидов, то реакция алантолактона с 8-бромкофеином характеризуется снижением общего выхода продуктов. Выявлена высокая селективность реакции Хека изоалантолактона с 8-бромксантинами в условиях безлигандного катализа при проведении реакции в диметилформамиде или в воде.

Следует отметить, что диссертанту помимо основных продуктов реакций – 13(*E*)-замещенных эудесма-4(15),11(13)-диен-8 β ,12-олидов и 13(*Z*)-замещенных эудесма-4(15),7(12)-диен-8 α ,12-олидов удалось выделить и охарактеризовать некоторые побочные продукты, образующиеся в результате реакций в количестве 2-5%. Это свидетельствует о синтетическом мастерстве Сергея Сергеевича.

Внимания заслуживает раздел диссертации, посвященный синтезу фуropyримидиновых производных изоалантолактона на основе доступного (11*R*)-5-этинил-N(1)-[эудесма-4(15)-ен-8 β ,12-олидо]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, синтез которого также выполнен автором впервые. Синтетическая модификация этого соединения может оказаться весьма перспективной в синтезе биологически активных агентов. Выполненная диссертантом модификация этого соединения, включающая Cu-катализируемую реакцию Манниха со вторичными аминами и формальдегидом и последующую циклизацию пропаргиламино производных позволила синтезировать

эудесманолиды, модифицированные 6-замещенными фуоро[2,3-d]пиримидинами.

В работе использовались современные физико-химические методы исследования. Для установления строения полученных соединений автор использовал совокупность данных ИК-, УФ-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, а также двумерной спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Структура 4-х синтезированных продуктов установлена с использованием РСА. Из указанных данных извлечен максимум информации о строении соединений. Как уже отмечалось, в большинстве процессов, исследованных Патрушевым С.С., наблюдалось образование нескольких продуктов, в том числе – изомеров. Интерпретация таких данных особенно трудоемка, требует нестандартных приемов и хорошего владения физико-химическими методами исследования. Все это продемонстрировано в работе соискателя и свидетельствует о его высокой квалификации.

Представленная С.С. Патрушевым работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень с практической значимостью. Диссертант провёл широкое, оригинальное и плодотворное законченное синтетическое исследование, характеризующееся внутренним единством, как по объектам исследования, так и полученным результатам и отличающееся цельностью, большим объемом значимой информации и четкостью изложения. Обращает внимание такой положительный момент работы, как очень квалифицированное обсуждение полученных результатов с привлечением большого числа литературных данных.

Поводов для принципиальной критики работа С.С. Патрушева не вызывает. По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания для обсуждения на заседании диссертационного совета:

- 1) Чем по мнению диссертанта, можно объяснить низкую активность алантолактона в реакции кросс-сочетания с 8-бромксантинами?

2) Почему в реакциях с 8-бромксантинами не выделяли продукты реакции кросс-сочетания по двойной связи цикла А. Они не образуются или их просто не выделяли?

3) В диссертации обнаружено незначительное количество грамматических и пунктуационных ошибок на стр. 5, 20, 46, 59, 75, 86.

Следует отметить, что указанные вопросы и замечания не снижают очень хорошего впечатления от представленной С.С. Патрушевым работы.

Автореферат полностью отвечает содержанию диссертации, хорошо иллюстрирован и содержит большой фактический материал.

Результаты работы могут найти применение в организациях, где проводят исследования по органическому синтезу: ФГБУН Институт органической химии Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Уфимский институт химии РАН, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ФГБУН институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, химическом факультете Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

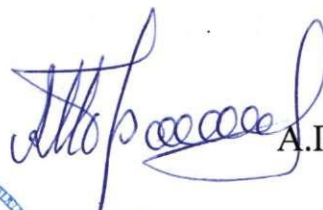
По материалам диссертационной работы опубликовано три статьи в рекомендованных ВАК РФ изданиях (журнал Химия гетероциклических соединений – 2 статьи, Журнал органической химии - 1 статья), получен патент РФ. Результаты работы были представлены на 9 всероссийских и международных конференциях.

В целом, по объему выполненной работы, новизне, оригинальности, ценности и актуальности полученных данных, их достоверности и детальности обсуждения, практической значимости полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения диссертационная работа «Синтез гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа посредством реакций, катализируемых соединениями палладия и меди» является законченным научным исследованием и полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения

ученых степеней», постановление № 842 от 24.09.2013 г.), а диссертант **Патрушев Сергей Сергеевич** достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа Патрушева С.С. рассмотрена и обсуждена на научном семинаре Института нефтехимии и катализа РАН 12 мая 2016 г. (протокол № 4 от 12 мая 2016 г.).

Д.х.н., профессор Института нефтехимии
и катализа РАН



А.Г. Ибрагимов

Подпись А.Г. Ибрагимова удостоверяю:

ученый секретарь ИНК РАН, к.х.н., с.н.с.



А.Ю.Спивак

31.05.2016г.

Ибрагимов Асхат Габдрахманович,

доктор химических наук, профессор,
зав. лабораторией гетероатомных соединений.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт нефтехимии и катализа Российской
академии наук

450075, г. Уфа, проспект Октября, 141.

тел/факс +7 347 284-27-50

Электронная почта: ink@anrb.ru