

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Трушкова Игоря Викторовича «Фураны в синтезе азаетероциклов», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

На данном этапе развития современной науки органическая химия находится под заметным влиянием различных областей промышленности. Так, современный процесс разработки новых лекарственных средств диктует жесткие требования к органическому синтезу. В частности, требуются *новые* (т.е. патентоспособные) органические соединения с *необходимыми физико-химическими характеристиками* (прежде всего ADME). Кроме того синтез этих соединений должен быть экономически *мало затратным*. Такие тенденции наблюдаются не только в фармацевтической отрасли, а являются общими для всех типов функционально ориентированного дизайна. Одновременное выполнение всех трех условий является достаточно сложным заданием, и наиболее актуальными сейчас являются исследования, в которых находится разумный баланс между этими условиями. Среди всех классов органических соединений гетероциклы являются наиболее важными целями для дизайна и поиска молекул, которые бы удовлетворяли вышеупомянутым требованиям. Среди новых лекарств более 90% соединений содержат гетероциклический заместитель.

Диссертационная работа Трушкова И. В. несомненно находится в современном тренде разработки новых экономически обоснованных подходов к синтезу соединений, интересных для дальнейших исследований группами ученых, работающих в области функционально ориентированного дизайна. В качестве базовых исходных автором были выбраны производные фуранов - соединения, которые крайне дешево и легко получают из биомассы – возобновляемого источника сырья. Далее на основе этой «молекулярной платформы» автор с использованием DOS (*diversity-oriented synthesis*) подходов, подходов «зеленой химии» и академической скрупулезностью исследовал возможности и границы применения фуранов в синтезе различного типа гетероциклических «строительных блоков» для потребностей медицинской химии и агрохимии. Подтверждением высокого научного уровня данной диссертационной работы являются публикации ее результатов в передовых международных изданиях. Практически все эти результаты благодаря вышеуказанным публикациям были ранее мне известны, однако их обобщение в данной диссертационной работе позволило взглянуть на них с другой стороны и получить обобщенную картину закономерностей протекания

описанных превращений, что крайне важно для последующих исследований в данной области. Огромной заслугой автора является то, что он скрупулезно разобрался в совершенно неочевидных последовательностях превращений, основанных на рециклизации фуранового цикла. До этих исследований большинство специалистов в области гетероциклических соединений предсказывали совершенно другие продукты реакций на основе объектов исследования, выбранных Трушковым И. В.

Среди множества полученных Трушковым И. В. результатов хочется отметить те, что несут несомненное практическое значение.

1. Разработка препаративного метода синтеза противомаларийного алкалоида изокриптолепина (*J. Nat. Prod.*, 2005, 68, 674–677) и его аналогов из биомассы. Данный метод был описан Трушковым с соавторами в 2012 году (*Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10, 7262-7265) и является самым эффективным в синтезе соединений такого класса, что открывает новые возможности по изучению биологических свойств производных алкалоидов типа изокриптолепина.

2. Разработка препаративного подхода к 2-арил-замещенным индолам со свободным 3-м положением, основанного на рециклизации производных фурана с дальнейшим деалкенилированием под действием гидразинов. Несмотря на то, что такого типа вещества синтезировались в более чем 800 статьях и 300 патентах (данные Reaxys database, октябрь 2015), разработанный автором метод (*Tetrahedron Letters*, 2011, 52, 5255 - 5258) является оригинальным и имеет ряд преимуществ по сравнению с известными, а именно доступность исходных реагентов и простота препаративных процедур.

3. Эффективный метод синтеза халконов, производных хинолина на основе рециклизации 2[2-(2-ациламино)бензил]фуранов в условиях реакции Бишлера-Напиральского. Данный подход был описан Трушковым в 2011 году (*Synthesis*, 2011, 2629 – 2638) и на данный момент эта статья уже имеет 9 цитирований (данные Scopus databse). Кроме того, на основе описанных в этой статье халконов в 2013 году (*Letters in Organic Chemistry*, 2013, 10, 94 - 99) были получены пироллохинолины, имеющие перспективные значения MIC против ряда бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* и *Salmonella thipymurium*.

4. Препаративный метод синтеза 5-алкил-2-(аминометил)пирролов (*Synthesis*, 2010, 2969 - 2978). Метод основан на трехстадийной последовательности, исходя из 5-алкилфурфуриламинов, и приводит к целевым 2-(аминометил)пирролам с суммарными 40-70% выходами. Данные соединения активно используются в меллининской химии (для приема см *Biorra Med*

Chem. Letters, 2003, 13, 2029 – 2033; *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2009, 17, 6590 – 6605; *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 7940 – 7944), а подход, разработанный автором, является одним из самых эффективных и активно используется в наших лабораториях.

5. Препаративные подходы, разработанные автором для пирролодiazепинов, пирролопиазинов и их конденсированных аналогов (*Org. Biomol. Chem.*, 2010, 8, 3316-3327 и *Tetrahedron Letters*, 2013, 54, 3974 – 3976, 19 и 6 цитирований соответственно). Несомненно, что данные типы соединений являются перспективными скаффолдами для создания на их основе новых лекарственных соединений. Кроме того, данный молекулярный мотив присутствует в ряде природных соединений, таких как *cyclooroidin*, *hanishin*, *longamide B*. Предложенные Трушковым И. В. подходы к вышеупомянутым типам соединений полностью удовлетворяют современным критериям медицинской химии по отношению к эффективности синтеза и разнообразию полученных соединений. Следует отметить, что при разработке метода синтеза пирролопиазинов Трушков вступил в конкуренцию с химиками из Индии (*Tetrahedron Letters*, 2013, 54, 2251–2254), которые основываясь на предыдущих исследованиях автора, практически одновременно пришли к похожим результатам.

6. Препаративный метод получения 2-(2-оксоалкил)индолов, основанный на рециклизации 2-(2-аминофенил)фуранов (*Tetrahedron*, 2012, 68, 619 – 627, 12 цитирований). 2-(2-Оксоалкил)индолы – несомненно перспективный класс реagentов в органической химии для получения на их основе различных производных индола и их конденсированных аналогов, однако на сегодняшний день практически неизученный. Это можно объяснить их труднодоступностью (для примера см. ранние подходы US2012/232070, *Heterocycles*, 1992, 33, 173 - 177). Метод, разработанный автором, отличается от известных ранее меньшим количеством стадий и простотой процедур. Надеюсь, что в будущем эта разработка приведет к тому, что 2-(2-оксоалкил)индолы начнут активно изучаться в качестве reagentов и найдут свое применение.

Касательно самого автореферата диссертации. Автореферат выдержан по объему и форме, оформлен в соответствии с требованиями. Выводы, приведенные в нем, полностью отражают суть выполненной работы. Однако при прочтении автореферата обнаружались некоторые неточности и возникли пожелания.

1. На стр. 10 автором упоминается, что ими был разработан метод синтеза алкалоида изокриптолепина. Было бы уместно, в данном месте дать краткую характеристику этого тотального синтеза (например, общее количество стадий

и выход), а также сравнить его с ранее описанными. Естественно, все это можно найти в оригинальной работе, однако большинство читателей может просто не обратить внимание на данный филигранно выполненный синтез.

2. На стр. 22 автореферата допущена ошибка в структуре соединений 44. В оригинальной работе (*J. Heterocyclic Chem.* 2011, 48, 684 – 690) описано соединение с другим расположением заместителей, которое соответствует кристаллографической структуре на Рис. 3 (CCDC 776889).

3. На стр. 23 автореферата приведены схемы 18 и 19 соответственно. В обеих схемах, в отличие от схемы в таблице 12, не ясна роль POCl_3 как реагента, вызывающего рециклизацию.

4. На стр. 26 в таблице 16 ошибка в структуре соединения 60. На этой же странице в схеме 19 появляется правильная структура соединений типа 60.

Все указанные замечания не являются критическими и не снижают общее положительное впечатление о диссертации, которая, несомненно является весьма значимой работой. Считаю, что работа Трушкова И. В. «Фураны в синтезе азагетероциклов» по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ, а ее автор, Трушков Игорь Викторович, заслуживает присуждения ему степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Заведующий отделом химии биологически
активных соединений
Института органической химии НАН Украины
д.х.н.

Институт органической химии
Национальной академии наук Украины
02660, Украина, г. Киев ул. Мурманская, д. 5;
Tel.: +380 (44) 292-71-50
Fax: +380 (44) 573-26-43
ioch@ioch.kiev.ua
www.ioch.kiev.ua

