"УТВЕРЖДАЮ"
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор
_____ Е.Г. Багрянская
"31" марта 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук по диссертации Патрушева С.С.

Диссертация "Синтез гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа посредством реакций, катализируемых соединениями палладия и меди" выполнена в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Патрушев Сергей Сергеевич работал в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в лаборатории медицинской химии в должности инженера и младшего научного сотрудника. В период 2012-2016 г. проходил обучение в аспирантуре НИОХ СО РАН.

Тема диссертационной работы Патрушева С.С. утверждена 11 декабря 2012 г. на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 10).

В 2012 г. Патрушев С.С. окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности “Химия”.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2016 г. в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Шульц Эльвира Эдуардовна, зав. лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Диссертационная работа Патрушева С.С. посвящена разработке селективных методов модификации структуры доступных лактонов эудесманового типа – изоалантолактона и алантолактона с введением азот- и кислородсодержащих гетероциклических фрагментов посредством реакций кросс-сочетания, катализируемых соединениями переходных металлов.

В результате выполненных соискателем исследований разработаны селективные методы модификации метиленлактонов эудесманового типа по положениям С-13 и С-15. Исследована катализируемая соединениями палладия реакция кросс-сочетания изоалантолактона с 3-иод-, 4-иод-, 3-бромпиридинами, а также N^1-замещенными или N^1,N^3-дизамещенными 5-галогенурацилами. Получены данные по влиянию состава каталитической системы, основания и природы галогенпиридина на селективность реакции кросс-сочетания. Показано, что увеличение селективности образования 13-(*E*)-(пиридин-3-ил)эвдесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов и 13-(*E*)-[5(6)метоксипиридин-3-ил]эвдесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов наблюдается при использовании карбоната цезия в качестве основания и кофеина в качестве лиганда. Выявлено, что использование добавки четвертичной аммониевой соли к системе $Pd(OAc)_2$-(*o*-Tol)$_3$P-Et_3N позволяет изменить селективность реакции кросс-сочетания изоалантолактона с N^1-замещенными или N^1,N^3-дизамещенными 5-галогенурацилами с увеличением выхода 13-(*E*)-(1*R*,3*R*-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов. Установлено, что Pd-катализируемые реакции кросс-сочетания метиленлактонов эудесманового типа с 8-бромксантинами представляют удобный способ синтеза гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа, содержащих фрагмент пуриновых алкалоидов. Выявлена высокая активность изоалантолактона, 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактона и эпоксиизоалантолактона в реакции с 8-бромксантинами; найдены условия селективного образования 13(2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-8-ил)эвдесманолидов с эндоциклической или экзоциклической двойной связью. Реакцией Соногаширы (11*R*)-[5-бром(иод)урацил-1-ил]эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олидов с терминальными алкинами синтезированы (11*R*)-[(5-этинил)урацил-1-ил]эвдесманолиды. Установлено, что Cu-катализируемая реакция Манниха (11*R*)-[(5-этинил)урацил-1-ил]эвдесманолида с циклическими вторичными аминами и формальдегидом и последующая внутримолекулярная циклизация аминопропаргильных производных представляет удобный вариант синтеза 6-метиламинозамещенных фуро[2,3-*d*]пиримидинов с эудесмановым заместителем.

Комплексно физико-химическими методами (ЯМР ^1H и ^{13}C, ИК, УФ спектроскопия, РСА и масс-спектрометрия) исследована тонкая структура синтезированных производных эудесманолидов. Установленная взаимосвязь пространственного строения со спектральными данными полученных соединений может найти применение в структурных исследованиях сесквитерпеноидов.

Практическая значимость работы состоит в разработке эффективных способов

синтеза производных сесквитерпеноидов, содержащих дополнительные гетероциклические (пиридиновый, 2,4-диоксопиримидиновые или пуриновые фрагменты), а также фуро[2,3-*d*]пиримидиноновые заместители в положении С-13. Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что в результате изучения биологической активности *in vivo* ряда соединений сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН выявлены гетероциклические производные изоалантолактона с противоязвенной активностью, а первичное тестирование *in vitro* на цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеткам человека, выполненное сотрудниками медицинского факультета НГУ, позволило определить ряд урацильных и ксантиновых производных эудесманолидов, представляющих интерес для проведения дальнейших исследований с целью поиска новых ингибиторов роста опухолевых клеток человека.

Работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем проведения исследований, квалифицированным применением необходимых физико-химических методов анализа синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Диссертационная работа соответствует специальности «органическая химия» (02.00.03).

Результаты работы рекомендуется использовать в научных исследованиях Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского (г. Иркутск), Институте нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), в Институте химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск), Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь).

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Патрушев С.С., Шакиров М.М., Рыбалова Т.В., Шульц Э.Э. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. VII. Катализируемое соединениями палладия кросс-сочетание изоалантолактона с 5-бром- и 5-иод-урацилами // ЖОрХ. – 2013. – №12. – С. 1802-1815.

2. Патрушев С.С., Шакиров М.М., Рыбалова Т.В., Шульц Э.Э. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. VIII. Синтез 13{2-оксофуро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эвдесманолидов // ХГС – 2014. – №8. – С. 1155-1173

3. Пат. № 2536870 РФ. Э.Э. Шульц, С.С. Патрушев, М.П. Долгих, Т.Г. Толстикова. 13-*E*-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)эвдесманолиды, обладающие противоязвенной активностью. Заявка № 2013 147548/04. Приоритет от 24.10.2013 г.

Опубл. БИ № 36 02.09.2014 г.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

4. Patrushev S.S., Shults E.E., Tolstikov G.A. Reaction of isoalantolactone with uracil derivatives. Book of abstracts of the 4-th Annual Russian-Korean Conference "Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology" Novosibirsk, Russia. – 18-21 September 2012. – P. 52.

5. Патрушев С.С., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Модифицированные производные тетрагидропиримидиндиона на основе реакции кросс-сочетания 5-галогенурацилов с метиленлактонами. Тезисы докладов кластера конференций по органической химии ОргХим-2013. Санкт-Петербург. – 17-21 июня 2013 г. – С. 222-223.

6. Шульц Э.Э., Бауман В.Т., Романов В.Е., Патрушев С.С. Металлокомплексный катализ в направленном синтезе производных алкалоидов и сесквитерпеновых метиленлактонов. Тезисы докладов Первой Российской конференции по медицинской химии MedChem Russia-2013. Москва. – 8-12 сентября 2013 г. – С. 186.

7. Патрушев С.С., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г., Покровский А.Г.. Пиримидинсодержащие производные изоалантолактона – синтез и биологическая активность. Тезисы докладов научной конференции "Фундаментальные науки – медицине". ФНМ-13. ИХБФМ СО РАН. Новосибирск. – 16-20 сентября 2013 г. – С. 141.

8. Shults E.E., Bauman V.T., Romanov V.E., Patrushev S.S. Modification of biologically active plant metabolites *via* the transition metal catalyzed reactions. Abstracts of X-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent-Bukhara. Usbekistan – 21-23 November 2013. – P. 21.

9. Патрушев С.С., Шульц Э.Э. Синтез оптически активных 6-аминометилфуро [2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)онов. Тезисы докладов III Всероссийской научной конференции "Успехи синтеза и комплексообразования". Москва. – 21-25 апреля 2014 г. – С. 78.

10. Patrushev S.S., Shults E.E. Synthesis of pyrimidine derivatives of isoalantolactone. Book of Abstracts of the Siberian Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry". Novosibirsk Institute of Organic Chemistry. Sheregesh. – 21-27 March 2015. – P. 67.

11. Patrushev S.S., Shults E.E.. Selective functionalization of eudesmane-type methylenelactones by cross-coupling reactions with xanthine derivatives. Book of abstracts of the 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem-2015. Novosibirsk, Russia. – 5-10 July 2015. – P. 101.

12. Патрушев С.С., Шульц Э.Э. Синтез и биологическая активность 13-(2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-8ил)эвдесманолидов. Тезисы докладов V Международной конференции СВС2015 "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты".

Санкт-Петербург. – 31 августа – 3 сентября 2015. – С. 161-163.

13. Патрушев С.С., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. "1,3,7-Триметил-8-({(4a*S*,8a*R*,9a*S*)-8a-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-декагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил}метил)-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион", в кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М.: МБФНП, 2014, том 2, с. 390-391.

В работах 1-2, 4-13 вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации, является основным. В работе 3 соискатель осуществил синтез исследуемых соединений.

Во время выполнения работы Патрушев С.С. проявил себя как самостоятельный и квалифицированный исследователь. Патрушев С.С. является исполнителем грантов РФФИ, РНФ, гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ, в 2016 г. – является руководителем гранта РФФИ - Мой первый грант. Патрушев С.С. активно занимается учебно-методической и педагогической работой, проводит практические занятия по курсу “органическая химия” у студентов 2-ого курса ФЕН НГУ, является руководителем курсовых работ и выпускной квалификационной работы (бакалавр) студентов ФЕН НГУ. Он активно участвовал в Молодёжных конкурсах НИОХ СО РАН, а также успешно выступал с устными докладами на пяти различных конференциях.

Диссертация "Синтез гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа посредством реакций, катализируемых соединениями палладия и меди" Патрушева С.С. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 32 чел. Результаты голосования: "за" – 32 чел., "против" – 0 чел., "воздержалось" – 0 чел., протокол № 4 от 30 марта 2016 года.

Председатель семинара,
зав. отделом медицинской химии,
д.х.н., проф. Салахутдинов Н.Ф.

Секретарь семинара, к.х.н. Петренко Н.И.