

## ОТЗЫВ

на диссертационную работу Патрушевой Оксаны Станиславовны «Синтез новых кислородсодержащих гетероциклических соединений из эпоксида вербенола и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

С начала 1990-х годов в НИОХ им. Н.Н.Ворожцова под руководством профессора Салахутдинова успешно осуществляются модификации разнообразных моно- и бициклических монотерпеноидов реакциями с альдегидами, которые катализируются алюмосиликатами, в том числе монтмориллонитовой глиной K10. Среди большого числа полученных продуктов выявлены соединения, обладающие анальгетической, нейропротекторной и цитотоксической активностями. Диссертационная работа О.С.Патрушевой является логичным и успешным продолжением этого цикла исследований и поэтому является **актуальной**. Отправной точкой работы послужил полученный ранее продукт реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** с бутеналем, который проявил высокую анальгетическую активность. Поставленная диссертанткой цель вполне логична: вовлечь в реакцию с эпоксидом (-)-*цис*-вербенола **265** теперь уже ароматические альдегиды, изучить анальгетическую активность получаемых продуктов и выявить зависимость активности от структуры синтезированных соединений, которая в свою очередь определяется природой и местоположением заместителей в ароматическом кольце исходного альдегида.

Диссертационная работа О.С.Патрушевой поражает и своим объемом – синтезировано около ста новых соединений – и сложностью экспериментов. Как всегда при использовании монтмориллонитовых глин, реакции приводили к смесям продуктов разнообразного строения, в том числе, естественно, к смесям диастереомеров, которые диссертантка виртуозно разделила и идентифицировала. Более того, для ключевых превращений она предложила механизмы их протекания, которые позволили объяснить образование би- и трициклических структур с гексагидро-2*H*-хроменовым каркасом. Так, сначала теоретически, а потом и экспериментально было показано, что интермедиатом реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** с ароматическими альдегидами является (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол **225**. Поэтому в реакцию с ароматическими альдегидами был вовлечен как эпоксид **265**, так и диол **225**. Кстати, интересно отметить, что именно этот диастереомер, как было установлено в блестящей кандидатской работе О.В.Ардашова, проявляет максимальную противопаркинсоническую активность среди прочих стереоизомеров этой линейки *пара*-ментановых производных. Диссертантка приходит к выводу, что использование в качестве стартового соединения диола **225** более выгодно, поскольку приводит к более высоким выходам целевых гексагидрохроменов. Однако выходы продукта **340**, проявившего максимальную анальгетическую активность в тесте «уксусные корчи» в ряду гексагидрохроменов **332**, **339-342**, **346**, при его получении из диола **225** и эпоксида **265** практически одинаковы (с учетом выхода диола **225** при его синтезе из эпоксида **265**) (табл. 6), в то время как получение продукта **340** непосредственно из эпоксида **265** позволяет избежать лишней стадии и лишней хроматографии. Так что эпоксид **265** всё ещё остается непревзойденным стартовым соединением для подобного рода реакций. В этой части работы ярко проявились целеустремленность, настойчивость и тщательность диссертантки – свойства, необходимые синтетику, занимающемуся медицинской химией. Соединение **349** трициклического строения, проявившее максимальную анальгетическую активность в тесте «горячая пластинка», получалось с выходом 15% (стр. 90). О.С.Патрушева провела специальное исследование, чтобы определить, каким образом можно увеличить выход такого рода структур в реакции диола **225** с ароматическими альдегидами. Варьируя количество и местоположение метоксильных групп в ароматическом кольце, она синтезировала более 20 разнообразных гексагидрохроменов, выявила корреляцию «строение альдегида – выход продукта» и добилась таки увеличения выхода трициклического соединения **349**, обладающего максимальной активностью, до 25% (стр. 91). Отличная работа! На следующем этапе своего исследования диссертантка изучила влияние на анальгетическую активность введения в ароматическое кольцо гидроксигруппы. Максимальную активность, сопоставимую с активностью диклофенака, проявили гексагидрохромены **376** и **378**, содержащие одну гидроксильную и одну метоксильную группы и различающиеся только их взаимным расположением в *пара*- и *мета*-положениях ароматического кольца. А далее, принимая во внимание, что физиологическая активность молекул очень часто, а иногда даже драматически (эти случаи, вызвавшие в свое время скандал на рынке лекарств, широко известны) зависит от конфигурации хиральных центров молекулы, диссертантка поставила перед собой совершенно замечательную цель – синтезировать весь набор стереоизомеров, проявивших высокую анальгетическую активность соединений **376** и **378**. Не вдаваясь в подробности этой

самой, на мой взгляд, интересной и экспериментально сложной части диссертационной работы, отмечу, что О.С.Патрушева их синтезировала и выделила в индивидуальном виде. Блестящая работа! Проведенный профессором Толстиковой скрининг анальгетической активности полученных стереоизомеров (+)- и (-)-соединения **376**, стереоизомеров (+)- и (-)-соединения **378**, стереоизомеров (+)- и (-)-соединения **386**, а также стереоизомеров (+)- и (-)-соединения **387** выявил четкую закономерность: наибольшую активность проявляют 4S-эпимеры соединений **376** и **378**, а 4R-эпимеры - наименьшую. Это очень важный результат, позволяющий целенаправленно проводить будущие модификации вербенолов.

**По работе имеется несколько замечаний.** Самое главное: на протяжении всей диссертации, включая экспериментальную часть, **должна использоваться единая нумерация атомов, соответствующая правилам ИЮПАК** для природных соединений, а не фантазии радиоспектроскопистов и кристаллографов! Ещё о номенклатуре. В производных (R)-(+)-лимонена, к которым относится и диол **225**, нумерация атомов ведется в сторону двойной связи, а не наоборот (см., напр., E.Breitmaier, *Terpenes*, Wiley, 2006). Таким образом, диол **225** следует называть (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диол. Замечание по стереохимии. Структура соединения (4S)-**341** на схеме 44 (стр. 52) не соответствует структуре (4S)-эпимера целевых гексагидрохроменов на схеме 40 (стр. 42). На схеме 44 изображен (2S,4S)-диастереомер, тогда как это должен быть (2R,4S)-диастереомер. Та же ошибка на схеме 44 присутствует и в структуре соединения (4R)-**341**.

Сделанные замечания не затрагивают сущности работы, достоверности полученных результатов, сделанных на их основе выводов и не умаляют научной и практической значимости диссертационной работы О.С.Патрушевой. **Научная новизна и практическая значимость** диссертационной работы очевидны. Синтезирована большая библиотека неизвестных ранее гексагидрохроменов, в том числе содержащих фтор у атома С4. Выявлено шесть соединений, обладающих высокой *in vivo* анальгетической активностью, одно из которых, (4S)-**378**, является кандидатом для доклинических исследований. Выявленные закономерности протекания реакций эпоксида (-)-цис-вербенола и (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола с ароматическими альдегидами и корреляции «структура-анальгетическая активность» синтезированных гексагидрохроменов, в том числе индивидуальных стереоизомеров, представляют несомненную ценность для планирования будущих модификаций природных монотерпеноидов. Оценивая диссертационную работу Оксаны Патрушевой в целом, отмечу, что она соответствует специальности 02.00.03 – Органическая химия и является актуальной, цельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Все продукты, в том числе стереоизомеры, выделены в индивидуальном виде, а их строение и структура, установленные диссертанткой с помощью спектроскопии ЯМР, не вызывают никаких сомнений. Диссертация написана хорошим научным языком, оформлена красиво и аккуратно. Чувствуется любовь диссертантки как к синтезу, так и к представлению своих результатов.

Отмечу, что диссертационная работа О.С.Патрушевой **содержит решение задачи, имеющей существенное значение для органической химии** – синтез новых производных вторичных метаболитов, выделяемых из возобновляемых растительных ресурсов России, с целью получения новых биологически активных веществ, претендующих на роль инновационно значимых высокоэффективных терапевтических агентов. На основании вышеизложенного считаю, что Оксана Станиславовна Патрушева является высококвалифицированным химиком и достойна 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](mailto:kataev@iopc.ru)



Подпись *Катаева В.Е.*  
**ЗАВЕРЯЮ**  
Ведущий  
канцелярией  
*Митрофанова А.И.*  
«15» июля 2016 г.