

ОТЗЫВ

официального оппонента 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.

Продуцируемые растениями терпены представляют собой доступный источник возобновляемого сырья как для крупнотоннажных химических производств, так и для тонкого органического синтеза. Разнообразие структур этого класса соединений, обусловленное их участием в различных физиологических процессах растений, определяет выраженную биологическую активность терпенов и, как следствие, их традиционное использование в качестве ароматизаторов, пищевых добавок, пестицидов или лекарственных средств. Исследование синтетических путей направленной функционализации природных соединений с использованием возможностей их сложной структуры является перспективным подходом к получению практически важных продуктов с прогнозируемыми свойствами. Учитывая это, исследование превращений доступных монотерпенов в соединения с заданной структурой, потенциально обладающие ожидаемой биоактивностью, может служить основой для создания новых фармацевтических препаратов, и таким образом, является актуальной задачей и представляет большую практическую значимость.

Целью диссертационной работы О.С. Патрушевой являлось изучение реакций кислородсодержащих производных доступных монотерпенов с метокси- и гидроксизамещёнными ароматическими альдегидами, в результате которых образуются полициклические окса-гетероциклические соединения, содержащие фрагменты, аналогичные фрагментам молекул известных анальгетических агентов, для дальнейшего исследования анальгетической активности этих соединений.

Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 56 схем, 4 рисунка, 13 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (97 наименований).

Литературный обзор посвящен методам синтеза кислородсодержащих гетероциклических соединений, основанным на взаимодействии монотерпеноидов и

альдегидов. Рассмотрены основные механизмы образования окса-гетероциклических соединений различных структурных типов. Проведен сравнительный анализ условий реакций и используемых катализаторов с точки зрения применимости того или иного метода для препаративного синтеза целевого продукта. На основе анализа литературных данных определены наименее изученные направления в рассматриваемой области и обоснованы основные задачи диссертационной работы.

В ходе выполнения работы Оксаной Станиславовной проведен скрининг кислотных гомогенных и гетерогенных катализаторов в реакциях взаимодействия эпоксида (-)-*цис*-вербенола и *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с 3,4,5-триметоксибензальдегидом и выбран катализатор, мономориллонитовая глина K10, в присутствии которой целевой продукт с гексагидрохроменовым остовом образуется с наилучшим выходом. Кроме того, в этой части исследования автором было доказано, что *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диол, который является предполагаемым промежуточным соединением в кислотно-катализируемой реакции (-)-*цис*-вербенола с альдегидами, в аналогичной реакции также образует целевой замещенный гексагидрохромен с высоким выходом. Найденные условия применены для разработки методов препаративного синтеза серии новых гексагидрохроменолов на основе реакций эпоксида (-)-*цис*-вербенола и *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метоксигруппы. Для всех целевых продуктов с гексагидрохроменовым остовом предложены методы получения как из эпоксида (-)-*цис*-вербенола, так и из *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола.

При изучении минорных продуктов взаимодействия метоксизамещенных альдегидов с *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диолом О.С. Патрушевой было обнаружено, что при определенном расположении метоксильных заместителей в ароматических альдегидах наряду с целевыми гексагидрохроменоломи образуются необычные эпоксисоединения с 4,6-(эпоксиметано)хроменовым и 4,8-эпоксихроменовым остовами. Для реакций, приводящих к таким продуктам, автором предложены возможные механизмы. С целью выяснения влияния строения альдегида на возможность его взаимодействия с терпеноидом по пути образования продукта с 4,8-эпоксихроменовым остовом, обладающего высокой анальгетической активностью, Оксана Станиславовна исследовала продукты реакций *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с серией замещенных бензальдегидов, содержащих алкокси- и гидроксигруппы в различных комбинациях по количеству и расположению. Автором работы было впервые обнаружено, что для образования соединений с 4,8-

эпоксихроменовым остовом необходимо наличие в ароматическом кольце бензальдегида алкоксигрупп во 2-ом и 4-ом положении, а дополнительное введение 5-метоксизаместителя значительно повышает реакционную способность альдегида в исследуемой реакции, приводя к увеличению выхода продукта с 4,8-эпоксихроменовым остовом.

С целью установления влияния абсолютной конфигурации на анальгетическую активность замещенных гексагидрохроменов, показавших лучшие результаты в биологических испытаниях, О.С. Патрушевой были впервые синтезированы стереоизомеры соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом с высокой оптической чистотой. Для осуществления синтеза исходя из (+)- и (-)- α -пиненов были получены эпоксиды (+)- и (-)-цис- и (+)- и (-)-транс-вербенолов, кислотно-катализируемое взаимодействие которых с метокси- и гидроксизамещенными бензальдегидами в присутствии глины K10 привело к целевым стереоизомерным продуктам.

При скрининге катализаторов реакции *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола с альдегидами автором было обнаружено, что в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в качестве одного из минорных продуктов образуется фторированный гексагидрохромен. Оксаной Станиславовной были изучены возможности использования $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ как реагента для направленного синтеза фторзамещенных гексагидрохроменов и обсуждены предположительные механизмы этой реакции. В результате исследования автором были выявлены оптимальные условия образования фторсодержащего продукта и разработана методика его получения, примененная для препаративного синтеза серии 4-фтор-гексагидро-2*H*-хромен-8-олов из *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола и метокси- и гидроксизамещенных ароматических альдегидов.

Строение всех синтезированных соединений однозначно установлено с применением современных физико-химических методов анализа, в том числе спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Результаты корректно обсуждены с позиции современной органической химии, их научная новизна и достоверность не вызывает сомнений.

В результате изучения фармакологических свойств синтезированных автором производных монотерпенов были выявлены соединения с гексагидро-2*H*-хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовами, проявляющие в тестах *in vivo* высокую анальгетическую активность в сочетании с низкой токсичностью. Это позволяет сделать вывод о перспективности использования

результатов диссертационной работы Оксаны Станиславовны для разработки новых лекарственных препаратов. Помимо получения соединений с целевой биоактивностью практическое значение работы состоит также в разработке удобных препаративных методов синтеза широкого спектра окса-гетероциклических соединений различных структурных типов из доступных монотерпенов.

Результаты исследований автора, представленные во второй главе и в экспериментальной части, соответствуют поставленной цели работы. В экспериментальной части приведено описание методов синтеза кислородсодержащих гетероциклических производных монотерпенов и спектроскопические характеристики полученных соединений. Большой объем экспериментальной работы, а также трактовка полученных результатов свидетельствуют о высокой квалификации диссертанта.

Работа О.С. Патрушевой представляет собой завершённое научное исследование. По теме диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых международных журналах и 2 патента, результаты исследований были представлены в устных докладах на 5 всероссийских и международных конференциях.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

В работе отсутствуют принципиальные ошибки и недостатки, снижающие ее научный уровень. В качестве замечаний можно отметить:

1. Приведенные в диссертации в таблице 5 выходы продуктов взаимодействия *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола с 2,4,5-триметоксибензальдегидом после 7 суток выдержки, составляют 40% для гексагидро-2*H*-хромен-4-олов **341a,b** (при соотношении диастереомеров 4*S*:4*R* = 67:33) и 15% для гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихромена **349**. Далее в тексте на с. 52 указано, что при повторном эксперименте через 7 суток выход продуктов **341** с гексагидрохроменовым остовом составил 55%, а трициклического 4,8-эпоксихроменового соединения **349** - 25%. То есть, в первом случае (при соотношении диастереомеров (4*S*)-**341**:(4*R*)-**341** = 2:1) соотношение продуктов **341**:**349** составляет 2.7:1, а во втором – 2:1. В то же время, в таблице 7, где приведены данные исследования изменений соотношения продуктов этой реакции в зависимости от времени выдержки, указано, что через 7 часов соотношение гидроксихромена **341** к эпоксихромену **349** составляет 1:2 при соотношении диастереомеров (4*S*)-**341**:(4*R*)-**341** также 1:2. В тексте диссертации нет

объяснения, чем вызвана такая разница в соотношениях продуктов одной реакции, полученных в разных экспериментах после одинакового времени выдержки.

2. Также в тексте диссертации и автореферата встречаются неточности в нумерации соединений: на с. 65 диссертации номером **334** обозначено как целевое соединение, так и нежелательный продукт реакции; на схеме 54 в диссертации номером **340** обозначены два разных гетероциклических соединения; на с. 80 номером **335** обозначены как 3,4-диметоксибензальдегид, так и 2,3,4-триметоксибензальдегид; на рис. 1 в автореферате номером **15** обозначены два разных альдегида.

Указанные замечания носят частный характер и не снижают ценности и значимости выполненного исследования. В целом представленная диссертационная работа по актуальности, уровню выполнения, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует пункту 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденном постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Патрушева Оксана Станиславовна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент, старший научный сотрудник Института катализа СО РАН
к.х.н.



Т.Б. Хлебникова

Подпись Т.Б. Хлебниковой заверяю:

Ученый секретарь Института катализа СО РАН,
д. х. н.



Д.В. Козлов

Хлебникова Татьяна Борисовна, к.х.н., с.н.с.

тел.: (383)3269558; khleb@catalysis.ru

Пр. Академика Лаврентьева 5, Новосибирск, Россия, 630090

ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук.