

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки

Института нефтехимии и катализа

Российской академии наук  
чл.-корр. РАН, д.х.н. Джемилев У.М.



« 30 » мая 2016 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Патрушевой Оксаны Станиславовны “Синтез новых кислородсодержащих 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

#### Актуальность выбранного направления исследования

Получение новых продуктов на основе природных соединений является важным разделом современной органической химии. Уникальное строение и свойства природных молекул позволяют создавать на их основе агенты, обладающие выраженной биологической активностью. Достаточно упомянуть, что Нобелевская премия по медицине 2015 г. была присуждена Уильяму Кэмпбеллу, Сатоши Омура и Юю Ту за обнаружение эффективных противопаразитарных препаратов именно среди природных соединений.

Моноотерпены пинанового и *para*-ментанового рядов и их кислородсодержащие производные привлекают внимание химиков, поскольку они выделяются из природных источников и являются более распространенными в природе, чем моноотерпены других структурных типов.

Известно, что некоторые продукты, получаемые при взаимодействии монотерпеноидов с альдегидами в присутствии монтмориллонитовых глин, проявляют различные виды биологической активности, в том числе анальгетическую, нейропротекторную и цитотоксическую. Например, соединение с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом, образующееся при взаимодействии эпоксида вербенола с бутеналем, обладает высокой анальгетической активностью *in vivo*. В то же время, дальнейшие систематические исследования, направленные на синтез и изучение биологических свойств аналогов этих продуктов, до настоящей работы не проводились.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Патрушевой О.С., целью которой являлось изучение реакций эпоксида вербенола и получаемого из него *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы, в присутствии кислотных катализаторов.

В рамках диссертационной работы Патрушевой О.С. решались следующие задачи:

- Изучение реакций эпоксида (-)-*cis*-вербенола и получаемого из него (2*R*,3*R*,4*S*)-*para*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы, в присутствии кислотных катализаторов;

- Синтез стереоизомеров соединений, обладающих высокой анальгетической активностью, для изучения влияния абсолютной конфигурации на физиологическую активность этих продуктов;

- Получение производных соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом, содержащих в 4-ом положении атом фтора.

Работа Патрушевой О.С. выполнялась при поддержке грантов РФФИ 13-03-00206-а и 14-03-31589-мол\_а, а также гранта №3669 от 06.10.14 г. «Фонда содействия инновациям» в рамках программы УМНИК.

Диссертация Патрушевой О.С. состоит из трех глав, введения, выводов и списка цитируемой литературы. Текст работы изложен на 130 страницах и включает 4 рисунка, 56 схем и 13 таблиц. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 97 работ. В целом, диссертационная работа изложена логично и читается легко.

В литературном обзоре (32 стр.) обобщены данные по реакциям монотерпеноидов с альдегидами, приводящим к образованию кислородсодержащих гетероциклических соединений. Обзор структурирован в соответствии с количеством конденсированных циклов в образующихся продуктах. При написании литературного обзора использовано 55 источников (из них 35 ссылок за 2005-2015 гг.). В заключении к обзору диссертант подчеркивает перспективность и практическую значимость исследований в этой области, поскольку многие, образующиеся в результате описанных реакций, соединения проявляют различные виды биологической активности. Обзор подготавливает к прочтению основной части работы, четко демонстрируя место и значимость проводимых диссертантом исследований.

### Научная новизна

Оценивая научную значимость исследования, необходимо отметить следующие моменты. Диссертантом впервые изучены реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола и получаемого из него (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы, в присутствии глины K10, и синтезирован набор соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом для изучения анальгетической активности *in vivo*. На примере реакций эпоксида (-)-*цис*-вербенола и (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с 3,4,5-

триметоксибензальдегидом в присутствии различных гомогенных и гетерогенных катализаторов показано, что для получения соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом использование монтмориллонитовой глины K10 является наиболее эффективным. Кроме того, продемонстрировано, что использование в качестве исходного соединения (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола, как правило, приводит к целевым гексагидрохроменам с более высоким выходом, чем в аналогичных реакциях с эпоксидом (-)-*цис*-вербенола, несмотря на наличие дополнительной стадии получения и выделения монотерпеноидного диола из смеси других продуктов изомеризации.

Тщательное изучение всех образующихся в реакциях продуктов позволило автору обнаружить, что в качестве минорных соединений могут образовываться трициклические соединения с октагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовами, не описанными ранее в литературе.

Диссертантом было впервые изучено образование соединений с необычным гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом в реакциях (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами в присутствии глины K10. В результате, было установлено, что образование трициклических продуктов этого типа происходит только при наличии алкоксизаместителей во втором и четвертом положении ароматического кольца альдегида.

Впервые синтезированы стереоизомеры соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом для изучения влияния абсолютной конфигурации на биологическую активность этих соединений. Стереоизомеры гексагидрохроменов получены на основе эпоксидов (+)- и (-)-*цис*-вербенолов и (+)- и (-)-*транс*-вербенолов, которые, в свою очередь, были синтезированы из (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов с высокой оптической чистотой.

Особо стоит отметить методику получения фторсодержащих соединений с гексагидхроменовым остовом на основе (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-ментан-6,8-диен-2,3-диола и ароматических альдегидов, впервые разработанную диссертантом. В найденных условиях с использованием эфирата трехфтористого бора и воды при пониженной температуре был получен набор гексагидро-2*H*-хроменов, содержащих в положении С-4 атом фтора вместо гидроксигруппы. Замена связи С-ОН на связь С-*F* представляет значительный интерес, поскольку может увеличить метаболическую стабильность соединения, изменить его липофильность и повлиять на его физиологическую активность. Разработанная методика позволяет получать фторсодержащие гексагидро-2*H*-хромены без использования дорогостоящих фторирующих агентов и открывает возможность получения большого количества новых потенциально биологически активных фторсодержащих соединений на основе монотерпеноидов *пара*-ментанового ряда и альдегидов.

Кроме того, практическая значимость работы Патрушевой О.С. подтверждается двумя патентами, посвященными высокой анальгетической активности синтезированных в работе соединений в сочетании с низкой острой токсичностью.

Экспериментальная часть диссертационной работы выполнена на высоком научном и методическом уровне. Применение и умелое использование современных физико-химических методов идентификации и анализа структуры органических соединений обеспечивает достоверность полученных данных. Выводы, изложенные автором, соответствуют результатам исследования, поставленной цели и задачам, вынесенным на защиту.

#### **Замечания по диссертации**

После ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы и замечания:

1. В начале своего исследования авторы изучили влияние ряда гомогенных и гетерогенных кислотных катализаторов на выход целевых соединений, между тем, в приведенных таблицах и тексте работы отсутствуют какое-либо упоминание о соотношении образующихся диастереомеров, хотя в одной из глав было показано, что оно может иметь решающую роль в контексте проявляемых синтезированными соединениями биологической активности.

2. Как было отмечено, одним из достоинств диссертационной работы является изучение анальгетической активности соединений хромоновой структуры. Подобные исследования, с учетом невысоких выходов отдельных целевых соединений, скорее всего, требовали их наработки, но в экспериментальной части сведения о возможности масштабирования эксперимента отсутствуют. Каким образом проводилась наработка? Увеличением загрузки исходных реагентов или многократным параллельным синтезом?

3. В экспериментальной части отсутствуют сведения о агрегатном состоянии и физико-химических константах полученных соединений (показатель преломления, температуры кипения и плавления).

В тексте диссертации и автореферата имеются опечатки и неудачные выражения, но их число не критично. Например, в автореферате на стр. 13 3,4-диметокси- и 2,3,4-триметокси бензальдегидам присвоен одинаковый номер 15. Список литературы также содержит опечатки, пунктуационные неточности и повторы (п. 3, 23, 32, 33, 71, 88, 94).

#### **Общая оценка диссертации**

Сделанные замечания носят частный характер, не ставят под сомнение достоверность полученных данных, корректность выводов и не влияют на общее очень хорошее впечатление от работы Патрушевой О.С.

Основные научные результаты, полученные Патрушевой О.С., могут быть использованы в таких организациях, как Институт физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), Институт химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского (г. Иркутск), Институт химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск), Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Институт технической химии УрО РАН (г. Пермь) и др.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 6 статьях в журналах, рекомендуемых ВАК, 2 патентах и доложены на 3 отечественных и 2 международных конференциях.

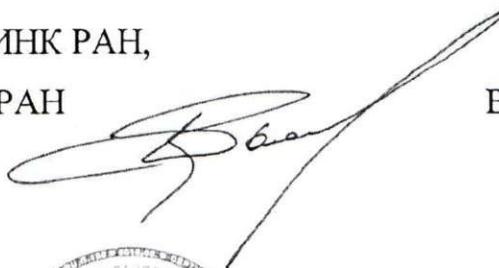
В целом, по объему выполненной работы, новизне и актуальности полученных данных, их достоверности и детальности обсуждения, практической значимости полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения диссертационная работа «Синтез новых кислородсодержащих гетероциклических соединений из эпоксида вербенола и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы» 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 **Патрушева Оксана Станиславовна** достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Работа обсуждена на заседании научного семинара Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института нефтехимии и катализа РАН (протокол № 4 от 12.05.2016).

Заведующий лабораторией

каталитического синтеза ИНК РАН,

д.х.н., доцент, профессор РАН



В. А. Дьяконов

Подпись д.х.н. Дьяконова В. А. удостоверяю:

Ученый секретарь ИНК РАН, к.х.н.



А. Ю. Спивак

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук (ИНК РАН)  
450057, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141  
Тел./факс: +7 347 284-27-50, e-mail: [ink@anrb.ru](mailto:ink@anrb.ru)