

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию  
ПАТРУШЕВОЙ ОКСАНЫ СТАНИСЛАВОВНЫ  
«СИНТЕЗ НОВЫХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ЭПОКСИДА ВЕРБЕНОЛА И АРОМАТИЧЕСКИХ  
АЛЬДЕГИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТОКСИ- И ГИДРОКСИГРУППЫ»,

представленной на соискание учёной степени  
кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия

*Актуальность* исследований в области химии терпенов, и в частности монотерпеноидов, обусловлена широким распространением этого класса соединений в природе и использованием в различных областях деятельности человека как доступного и возобновляемого сырья для фармацевтической, пищевой и парфюмерной промышленности, в производстве пестицидов. Известно, что природные терпены и их производные обладают широким набором биологических свойств таких, как антибактериальная, фунгицидная, рострегулирующая активность, противоопухолевое действие. Соединения пинанового и *пара*-ментанового рядов и их кислородсодержащие производные, привлекают особое внимание химиков, что связано с доступностью этих соединений, поскольку они являются более распространенными в природе, чем монотерпены других структурных типов. В связи с этим, систематическое исследование реакций эпоксида вербенола и пара-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и/или гидроксигруппы, приводящих к образованию гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диолов и их аналогов, с целью дальнейшего исследования аналгетической активности представляется исключительно актуальным.

Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 56 схем, 4 рисунка, 13 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, насчитывающего 97 литературных источников. В первой главе представлен обзор литературных данных по синтезу кислородсодержащих гетероциклических соединений взаимодействием монотерпеноидов с альдегидами.

Необходимо подчеркнуть, что при написании литературного обзора диссертант использовал самые современные данные, свидетельством чему

является значительное количество источников, датированных последними тремя годами. Основные результаты экспериментальных исследований и их обсуждение приведены во второй главе. Рассмотрено взаимодействие эпоксида (-)-*цис*-вербенола и (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы, в присутствии монтмориллонитовой глины K10, приводящее к серии соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом. Показано, что в реакциях (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами в качестве минорных продуктов могут образовываться трициклические соединения с октагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом. Проведено изучение влияния количества и расположения метоксигрупп в ароматическом кольце альдегида на направление катализируемых глиной K10 реакций с (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диолом. Взаимодействием эпоксидов (+)- и (-)-*цис*-вербенолов и (+)- и (-)-*транс*-вербенолов с 3,4,5-триметоксибензальдегидом, с 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом и 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом получены соответствующие стереоизомеры соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом. Разработана методика получения фторсодержащих соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом. Установлена высокая анальгетическая активность некоторых из полученных соединений в тестах *in vivo*.

Экспериментальная часть работы, включающая описание проведённых синтетических исследований, физико-химических и спектральных данных, приведена в третьей главе диссертации.

Следует отметить, что диссертантом выполнен значительный объем синтетической работы, причем, эксперимент проведен тщательно и скрупулезно, об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что одни и те же реакции были изучены с использованием широкого набора катализаторов, что позволило выбрать наиболее эффективный из них. Более того, в ходе подбора катализатора автором было найдено, что использование эфира трехфтористого бора приводит к образованию минорных количеств фторсодержащих соединений. Автором также была проведена серия экспериментов по установлению роли количества и взаимного расположения метоксигрупп в альдегидах, влияющих на образование соединений с гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом. Особо хочется отметить эксперимент, в котором автор осуществил синтез стереоизомеров энантиомерно чистых гексагидрохроменов, для чего пришлось сначала синтезировать стереоизомерные эпоксиды *цис*- и *транс*-вербенолов. Еще одна оригинальная реакция, которую можно отнести к методам «зеленой химии», представляет собой взаимодействие диола с ароматическим альдегидом в отсутствие

растворителя, которое характеризуется высокой селективностью. Таким образом, диссертантом проведен значительный объем экспериментальной работы, а поставленная в работе цель была достигнута посредством серии грамотных синтетических решений с использованием солидной доказательной базы. Структура всех новых соединений охарактеризована комплексом физических и физико-химических методов (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и масс-спектрометрией, РСА), что обеспечило надёжность и *достоверность* полученных результатов.

Диссертационная работа обладает высокой степенью *новизны и практической значимости*.

**Новизна работы.** В результате проведенных исследований впервые изучены реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола и (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. Впервые изучено образование соединений с гексагидро-2*H*-4,8-эпоксхроменовым остовом в реакциях (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами и установлено, что образование трициклических продуктов этого типа происходит при наличии алкокси заместителей во втором и четвертом положениях ароматического кольца альдегида. С использованием эпоксидов (+)- и (-)-*цис*-вербенолов и (+)- и (-)-*транс*-вербенолов впервые синтезированы стереоизомеры соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом в реакциях с 3,4,5-триметоксибензальдегидом, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом и 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом, для изучения влияния абсолютной конфигурации этих соединений на биологическую активность.

**Практическая значимость работы** состоит в разработке методов синтеза соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом и обнаружению у синтезированных в работе соединений высокой анальгетической активности в сочетании с низкой токсичностью.

Выводы диссертации являются логичными, достоверными и обоснованными. Они базируются на собственных экспериментальных данных. Следует подчеркнуть, что работа написана в хорошем стиле, построение ее логично и последовательно, опечаток практически нет.

Основное содержание диссертации изложено в 13 публикациях, в том числе в 6 статьях в международных журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий...» ВАК РФ, имеется 2 патента. Результаты исследования были представлены на конференциях различного уровня. Результаты диссертационной работы могут представлять интерес для специалистов, работающих в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Институте элементоорганических соединений им. А.Н.

Несмеянова РАН, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московском государственном педагогическом университете им. В.И. Ленина, Казанском государственном технологическом университете, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казанском государственном медицинском университете, Санкт-Петербургском государственном технологическом институте, Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН, Институте химии Коми научного центра Уральского отделения РАН.

### **По диссертационной работе имеются следующие замечания:**

1. Практическая значимость работы не выделена автором в отдельный раздел, отмечено лишь, что она подтверждена наличием патентов, при том, что работа обладает высокой практической ценностью, заключающейся как в разработке методов синтеза новых соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом, так и в установлении у серии соединений высокой анальгетической активности.
2. С целью более однозначного понимания структуры исходных соединений лучше перед названиями стереоизомерных эпоксидов *цис*- и *транс*-вербенола использовать дополнительные приставки «*цис*-» и «*транс*-».
3. В работе встречаются громоздкие стилистические обороты, что иногда затрудняет восприятие материала (например, стр. 48).

Перечисленные замечания носят рекомендательный характер, не являются принципиальными и не влияют на положительную оценку работы, потребовавшей от автора значительного экспериментального мастерства и хорошей теоретической подготовки. В целом, диссертационная работа производит очень хорошее впечатление, как по объему проведенной синтетической работы, так и по методам, выбранным для доказательства структуры полученных соединений и демонстрации фармакологических эффектов.

### **Заключение**

В диссертационной работе ПАТРУШЕВОЙ ОКСАНЫ СТАНИСЛАВОВНЫ получены достоверные и значимые результаты на основе экспериментального материала, обладающие несомненной новизной, научной и практической ценностью как для химии природных соединений, так и для органической

химии, в целом. Представленная диссертационная работа соответствует требованию «Положения о присуждении учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.). Опубликованные работы и автореферат отражают основное содержание диссертационной работы.

Считаю, что диссертационная работа **ПАТРУШЕВОЙ ОКСАНЫ СТАНИСЛАВОВНЫ «СИНТЕЗ НОВЫХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ЭПОКСИДА ВЕРБЕНОЛА И АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТОКСИ- И ГИДРОКСИГРУППЫ»**, по актуальности, объёму выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню обсуждения, достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для органической химии – разработка подходов к синтезу гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диолов и их аналогов и исследование их анальгетической активности, а её автор **ПАТРУШЕВА ОКСАНА СТАНИСЛАВОВНА** заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

02 июня 2016 г.

Официальный оппонент,  
доктор химических наук, профессор  
заведующая кафедрой общей и  
органической химии ГБОУ ВПО  
«Казанский государственный медицинский  
университет»

Л.Е. Никитина

Никитина Лилия Евгеньевна,  
профессор, доктор химических наук, заведующая кафедрой общей и  
органической химии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский  
университет»

420012, Казань, ул. Бутлерова, 49  
nikitl@mail.ru, тел.: (843) 236- 86-72 (рабочий)

