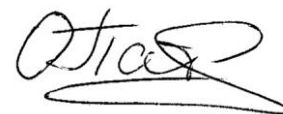


На правах рукописи



ПАТРУШЕВА ОКСАНА СТАНИСЛАВОВНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ЭПОКСИДА ВЕРБЕНОЛА И АРОМАТИЧЕСКИХ
АЛЬДЕГИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТОКСИ- И ГИДРОКСИГРУППЫ**

(02.00.03 – органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор РАН
Волчо Константин Петрович
г.н.с.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Никитина Лилия Евгеньевна
заведующая кафедрой общей и органической химии,
ГБОУВПО «Казанский государственный медицинский
университет», г. Казань

кандидат химических наук
Хлебникова Татьяна Борисовна,
старший научный сотрудник,
ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова
Сибирского отделения Российской академии наук

Ведущая организация: ФГБУН Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук

Защита состоится «___» июня 2016 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и на сайте <http://web.nioch.nsc.ru>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak.ed.gov.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru

Автореферат разослан «___» мая 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор

Шульц Эльвира Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Монотерпены пинанового и *пара*-ментанового рядов и их кислородсодержащие производные привлекают особое внимание химиков, что, очевидно, связано с доступностью этих соединений, поскольку они выделяются из природных источников и являются более распространенными в природе, чем монотерпены других структурных типов. Они применяются в качестве сырья для производства камфена, инсектицидов, душистых и лекарственных веществ.

Ранее было показано, что при использовании кислотных монтмориллонитовых глин в качестве катализатора реакций некоторых монотерпеноидов *пара*-ментанового, пинанового и каранового рядов с альдегидами протекают превращения, приводящие к образованию кислородсодержащих гетероциклических соединений с различными типами остовов. Продукты, образующиеся в результате этих реакций, проявляют различные виды биологической активности, в том числе анальгетическую, нейропротекторную и цитотоксическую. Например, при взаимодействии эпоксида вербенола, имеющего пинановый остов, с бутеналем в присутствии монтмориллонитовой глины образуется соединение с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом, обладающее 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.

Выбор в качестве реагентов альдегидов, имеющих метокси- и гидроксигруппы, обусловлен как увеличением реакционной способности альдегидов, так и повышением вероятности проявления продуктами высокой анальгетической активности. Действительно, известно, что фитоканнабиноиды, имеющие монотерпеноидный фрагмент, сочлененный с фенольным заместителем, проявляют значительную анальгетическую активность *in vivo*.

Цель работы. Изучение реакций эпоксида вербенола и получаемого из него *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, для дальнейшего исследования анальгетической активности.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- Изучение реакций 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 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.

Научная новизна. 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 К10, и получен 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 К10 является наиболее эффективным. Кроме того, показано, 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.

Обнаружено, что в качестве минорных соединений в изученных реакциях могут образовываться необычные трициклические соединения с октагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом.

Впервые изучено образование соединений с 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 К10 и установлено, что образование трициклических продуктов этого типа происходит при наличии алкоксизаменителей во втором и четвертом положении ароматического кольца альдегида. Введение дополнительной метоксигруппы в пятое положение в случае 2,4,5-триметоксибензальдегида приводит к увеличению выхода соединений данного типа.

На основе (+)- и (-)- α -пиненов с высокой оптической чистотой синтезированы эпоксины (+)- и (-)-*цис*-вербенолов и (+)- и (-)-*транс*-вербенолов. С использованием полученных монотерпеноидов 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.

Впервые разработана методика получения фторсодержащих соединений с гексагидрохроменовым остовом в реакциях монотерпеноида (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами. Использование эфира бора трехфтористого бора и воды при пониженной температуре позволило получить набор фторсодержащих гексагидро-2*H*-хроменов. Показано, что, наряду с различными метоксибензальдегидами, в данную реакцию можно также вводить альдегиды, содержащие фенольную гидроксигруппу.

Практическая значимость работы подтверждена двумя патентами, посвященными обнаружению у синтезированных в работе соединений высокой анальгетической активностью в сочетании с низкой токсичностью.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых международных журналах и 2 патента, а также 5 тезисов устных докладов на российских и международных конференциях.

Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Международная конференция «Current topics in organic chemistry» (Новосибирск, 2011), Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Репино, Санкт-Петербург, 2013), Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), Международный кластер конференций по медицинской химии «MedChem-2015» (Новосибирск, 2015).

Работа была поддержана следующими грантами: грант № 3669 от 06.10.14 г. “Фонда содействия инновациям” в рамках программы УМНИК, гранты РФФИ № 13-03-00206-а и № 14-03-31589-мол_а.

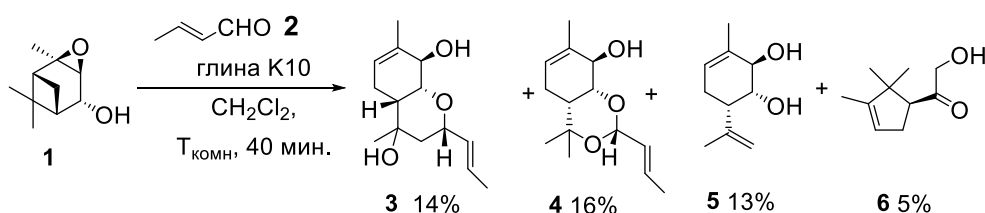
Структура диссертации. Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 56 схем, 4 рисунка, 13 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (97 литературных источников). Литературный обзор посвящен синтезу кислородсодержащих гетероциклических соединений взаимодействием монотерпеноидов с альдегидами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола и *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с различными метоксибензальдегидами в присутствии глины K10

Ранее¹ было обнаружено, что взаимодействие эпоксида (-)-*цис*-вербенола **1** с бутеналем **2** в присутствии монтмориллонитовой глины K10 приводит к образованию продукта с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом **3**, который проявил высокую анальгетическую активность *in vivo*². Наличие высокой анальгетической активности у продукта **3**, а также отсутствие систематических исследований посвященных синтезу и изучению биологических свойств соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом обусловило наш дальнейший интерес к продуктам такого типа.

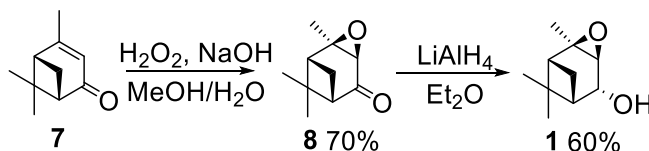
Схема 1



В настоящей работе мы сосредоточились на получении продуктов с гексагидрохроменовым остовом из эпоксида (-)-*цис* вербенола **1** и ароматических альдегидов, поскольку известно, что природные фитоканнабиноиды и их аналоги, сочетающие *пара*-ментановый и ароматический фрагменты могут проявлять существенную анальгетическую активность *in vivo*.

Синтез исходного эпоксида (-)-*цис*-вербенола **1** был выполнен по разработанной ранее методике¹ в две стадии из коммерчески доступного (-)-вербенона **7** (схема 2). На первой стадии было проведено эпоксидирование (-)-вербенона **7** пероксидом водорода, а затем полученный эпоксид (-)-вербенона **8** был восстановлен LiAlH_4 до целевого эпоксида (-)-*цис*-вербенола **1**, суммарный выход продукта на обе стадии составил 42% (схема 2).

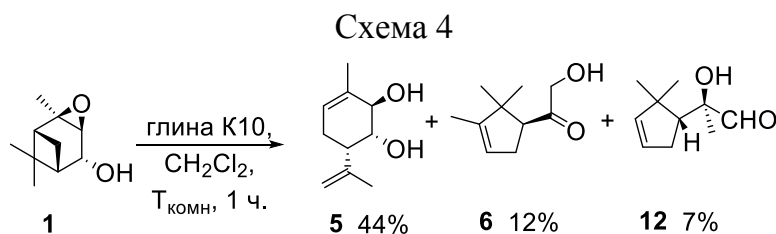
Схема 2



¹ P'ina, I.V., Volcho, K.P., Korchagina, D.V., Barkhash, V.A., Salakhutdinov, N.F. Reactions of allyl alcohols of the pinane series and of their epoxides in the presence of montmorillonite clay // *Helv. Chim. Acta.* – 2007. – V. 90. – N 2. – P. 353-368.

² Патент РФ № 2418578С1. Применение 4,7-диметил-2-(проп-1-енил)-3,4,4а5,8,8а-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диола в качестве анальгезирующего средства. / Толстикова, Т. Г., Павлова, А. В., Морозова, Е. А., Ильина, И. В., Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф. // опубликовано: 20.05.2011 Бюл. № 14.

Диол **5** был получен по литературной методике¹ из эпоксида (-)-*цис*-вербенола **1** (схема 4). Проведение опытов с различными кислотными катализаторами (CCl₃COOH, CF₃COOH, TsOH, BF₃·Et₂O, цеолит β, глина K10, Амберлист-15) показало, что при использовании в качестве исходного соединения диола **5** образование продукта с хроменовым остовом **10** происходит в присутствии глины K10, *para*-толуолсульфокислоты и эфирата трехфтористого бора, а также при использовании трифторуксусной кислоты. Наибольшее содержание целевого продукта, как и в случае с эпоксидом вербенола **1**, достигается при использовании глины K10, поэтому для нашей дальнейшей работы в качестве катализатора была выбрана монтмориллонитовая глина K10. Наличие льюисовских и бренстедовских кислотных центров разной силы, структурированная поверхность и вариабельность межслоевого расстояния делает монтмориллонитовую глину универсальным катализатором для проведения различных кислотно-катализируемых превращений монотерпеноидов. Немаловажно, что монтмориллонитовая глина является одним из самых дешевых гетерогенных катализаторов.



Следующим этапом нашей работы стало изучение реакций эпоксида (-)-*цис*-вербенола **1** с бензальдегидом **13** и его метокси-замещенными аналогами в присутствии глины K10.

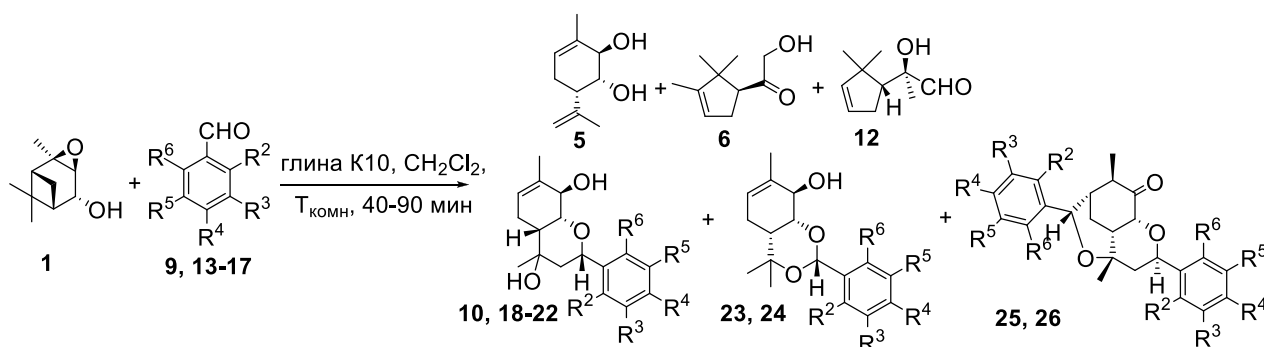
Монотерпеноиды пинанового ряда в кислых условиях могут претерпевать изомеризацию с образованием продуктов с *para*-ментановым и циклопентановым остовом, как следствие, в реакциях эпоксида (-)-*цис*-вербенола **1** с альдегидами в присутствии глины K10 в хлористом метиле наблюдается образование значительного количества продуктов изомеризации, суммарный выход этих продуктов составляет от 20 до 40% (схема 5).

Наибольший выход продуктов межмолекулярного взаимодействия наблюдается при использовании альдегидов **15**, **16** и **9**, содержащих три электронодонорных метоксигруппы в ароматическом кольце, при этом в качестве основных продуктов образуются целевые соединения с гексагидрохроменовым остовом **20**, **21** и **10** (схема 5). Отметим, что в случае 2,4,6-триметоксибензальдегида **17**, несмотря на наличие в ароматическом кольце трех донорных заместителей, наблюдается очень низкий выход (3%) хроменового продукта **22**, что, очевидно, связано со стерическими затруднениями, вызванными наличием заместителей в обоих *орто*-положениях альдегида.

¹ Ardashov, O. V., Pavlova, A. V., Il'ina, I. V., Morozova, E. A., Korchagina, D. V., Karpova, E. V., Volcho, K. P., Tolstikova, T. G., Salakhutdinov, N. F. Highly potent activity of (1*R*,2*R*,6*S*)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in animal models of Parkinson's disease // J. Med. Chem. – 2011. – V. 54. – N 11. – P. 3866-3874.

Целевые гексагидрохромены образуются в виде смеси эпимеров по положению гидроксигруппы у атома С-4 (схема 3). Соотношение эпимеров (4*S*) и (4*R*) определяли из спектров ЯМР ¹H по соотношению площадей пиков протона Н-2 поскольку для всей (4*R*)-серии соединений аксиально расположенная группа ОН вызывает сдвиг сигналов атомов Н-2 (δ ~ 0.3 м.д.), благодаря 1,3-диаксиальному взаимодействию (схема 3).

Схема 5



13, 18 (6%, S:R=75:25), 23 (16%)	R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁵ , R ⁶ =H
14, 19 (3%, 80:20)	R ² , R ⁵ , R ⁶ =H; R ³ , R ⁴ =OMe
15, 20 (15%, 60:40), 25 (2%)	R ⁵ , R ⁶ =H; R ² , R ³ , R ⁴ =OMe
16, 21 (11%, 89:11)	R ³ , R ⁶ =H; R ² , R ⁴ , R ⁵ =OMe
17, 22 (3%, 93:7)	R ³ , R ⁵ =H; R ² , R ⁴ , R ⁶ =OMe
9, 10 (25%, 75:25), 24 (6%), 26 (5%)	R ² , R ⁶ =H; R ³ , R ⁴ , R ⁵ =OMe

Как упоминалось выше, диол **5**, образующийся в результате изомеризации эпоксида вербенола **1**, также может быть использован в качестве исходного соединения для получения целевых гексагидрохроменов, поэтому следующим шагом стало изучение реакций диола **5** с различными метоксибензальдегидами в присутствии глины K10.

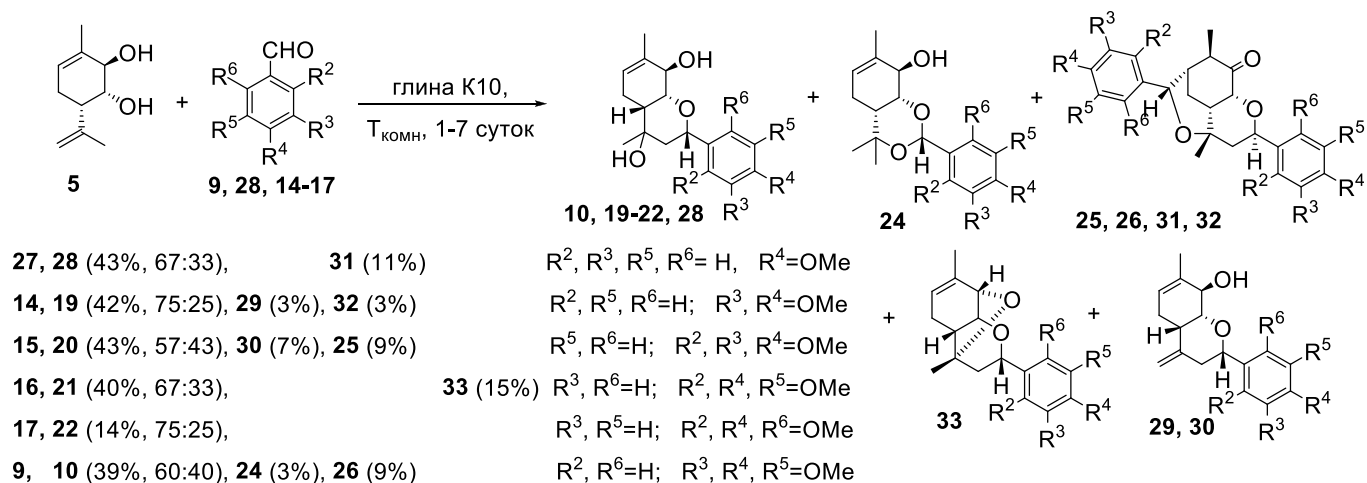
Диол **5**, по сравнению с эпоксидом вербенола, является менее лабильным соединением, его взаимодействие с ароматическими альдегидами в присутствии глины K10 в хлористом метиле протекает значительно медленнее. Как было показано в литературе¹, проведение реакции некоторых монотерпеноидов с альдегидами в отсутствие растворителя позволяет сократить время реакции и увеличить выход продуктов, поэтому реакции диола **5** с ароматическими альдегидами проводились в отсутствие растворителя. В данных условиях полная конверсия диола **5** достигалась по прошествии от 1 до 7 суток в зависимости от исходного альдегида. Несмотря на длительное время реакции, несомненным преимуществом использования в качестве исходного монотерпеноида диола **5** является отсутствие в реакционной смеси побочных продуктов изомеризации, что значительно облегчает выделение и очистку целевых соединений.

В реакциях диола **5** с ароматическими альдегидами в качестве основных продуктов образуются соединения с гексагидрохроменовым остовом (схема 6). В целом выходы этих продуктов мало зависят от строения используемого альдегида, за исключением реакции со

¹ Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф., Бархаш, В. А. Новый способ увеличения скорости катализируемых глинами реакций // ЖОрХ. – 1999. – Т. 35. – N 12. – С. 1583-1584.

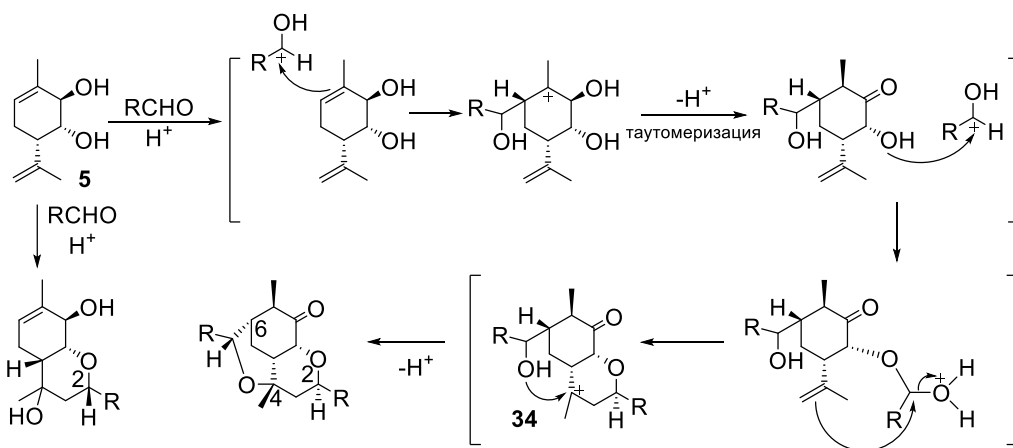
стерически затрудненным 2,4,6-триметоксибензальдегидом **17**. В то же время, можно отметить влияние структуры исходного альдегида на строение минорных продуктов, образующихся в этих реакциях. Например, в случае 2,4,5-триметоксибензальдегида **16** происходит образование соединения с 4,8-эпоксихроменовым остовом **33**, к которому мы вернемся позже. В большинстве случаев в реакционных смесях были обнаружены трициклические соединения **25**, **26**, **31**, **32** с 4,6-(эпоксиметано)хроменовым остовом, являющиеся продуктами присоединения двух молекул альдегида к диолу **5** (схема 6).

Схема 6



В соединениях **25**, **26**, **31** и **32** расположение ароматического заместителя у атома С-2 отличается от расположения заместителя в соединении с гексагидрохроменовым остовом, образующемся в той же реакции (схема 7). Следовательно, можно предположить, что образование соединений **25**, **26**, **31** и **32** протекает иначе, и на первом этапе молекула кислотно-активированного альдегида взаимодействует с эндоциклической двойной связью диола **5** (схема 7). Затем, после отщепления протона и таутомеризации, может протекать взаимодействие со второй молекулой альдегида с образованием карбокатиона **34**. Последующая гетероциклизация и отщепление протона приводит к образованию трициклического продукта (схема 7).

Схема 7



Сопоставление выходов целевых гексагидрохроменов из эпоксида вербенола **1** и из диола **5** (с учетом получения диола **5** из эпоксида вербенола **1** с выходом 44%) показало, что, за исключением реакции с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **9**, промежуточное получение и выделение из смеси других продуктов изомеризации диола **5** и использование его в качестве исходного соединения для получения целевых продуктов с гексагидрохроменовым остовом является более выгодным (таблица 1). В то же время, использование эпоксида **1** в качестве исходного соединения позволяет избежать дополнительной стадии и еще одной колоночной хроматографии. По-видимому, в случае появления практического интереса к какому-либо продукту, выбор исходного монотерпеноида для реакции с соответствующим альдегидом следует делать в каждом конкретном случае, исходя из анализа выхода, простоты выделения продукта и затрат на появление дополнительных стадий.

Таблица 1. Выходы продуктов **10, 19-22, 28** в реакциях эпоксида (-)-*цис*-вербенола **1** и *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола **5** с альдегидами **9, 14-17, 27**

Альдегид, №	№	Из 1	Из 5 (с учетом выхода 5 из 1)
27	28	-	19%
14	19	3%	18%
15	20	15%	19%
16	21	11%	18%
17	22	3%	6%
9	10	25%	17%

Изучение анальгетической активности полученных соединений проводилось в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН под руководством д.б.н. проф. Толстиковой Т.Г.

Анальгетическую активность соединений изучали на стандартных моделях экспериментальной боли: модели химического раздражения «уксусные корчи» (внутрибрюшинно 0.75% уксусной кислоты по 0.1 мл на одно животное) и модели термического раздражения «горячая пластинка» ($T = 54 \pm 0.5$ °C), в дозе 10.0 мг/кг при пероральном способе введения. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия, взятый в той же дозе.

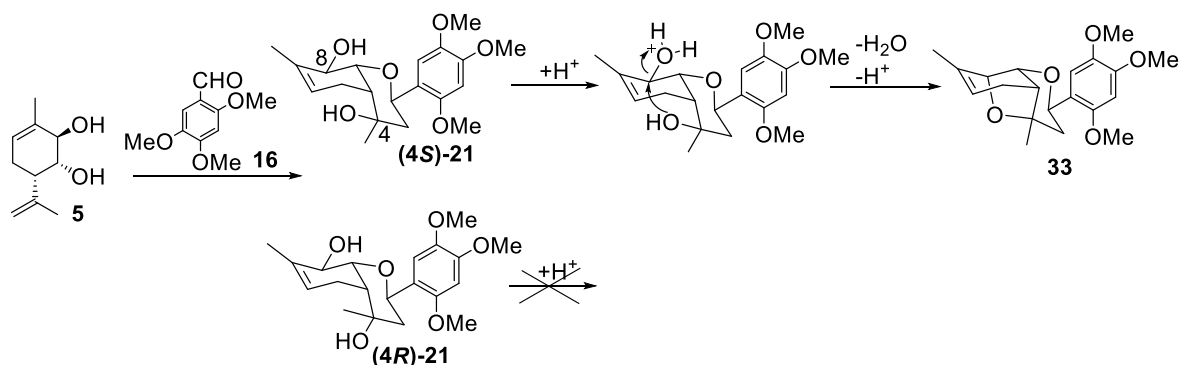
Исследование анальгетической активности соединений полученных в реакциях эпоксида (-)-*цис*-вербенола **1** и **5** с триметоксибензальдегидами **9, 15-17** показало, что соединения **20, 26** и **33** (схема б) в дозе 10 мг/кг проявляют существенную анальгетическую активность в тесте «уксусные корчи», значительно сокращая количество корчей, вызванных введением уксусной кислоты. В то же время, достоверной анальгетической активностью в тесте «горячая пластинка» из исследованных соединений обладает только трициклическое соединение **33**.

2. Образование соединений с гексагидро-2H-4,8-эпоксихроменовым остовом в реакциях *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола

Соединение **33** с 4,8-эпоксихроменовым остовом образуется в качестве минорного продукта в реакции *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **5** с 2,4,5-триметоксибензальдегидом **16** в присутствии глины K10. Фармакологические исследования показали, что соединение **33** проявляет высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo* в сочетании с низкой острой токсичностью. Поэтому нашей следующей задачей стало изучение возможности получения подобных соединений в реакциях диола **5** с ароматическими альдегидами.

Как видно из структуры полученного 4,8-эпоксихроменового соединения **33**, оно может образовываться в результате внутримолекулярной конденсации, происходящей в результате протонирования гидроксигруппы в положении 8 и последующей нуклеофильной атаки гидроксигруппы в положении 4. Причем внутримолекулярная гетероциклизация по стерическим соображениям может происходить только в изомере (4*S*)-**21** и не должна наблюдаться для изомера (4*R*)-**21** (схема 8). Предложенный механизм подтверждается тем фактом, что при выдерживании соединения **21** в условиях реакции в реакционной смеси действительно было обнаружено соединение **33** (данные ГЖХ-МС), при этом наблюдалось преимущественное расхождение (4*S*)-диастереомера **21**.

Схема 8

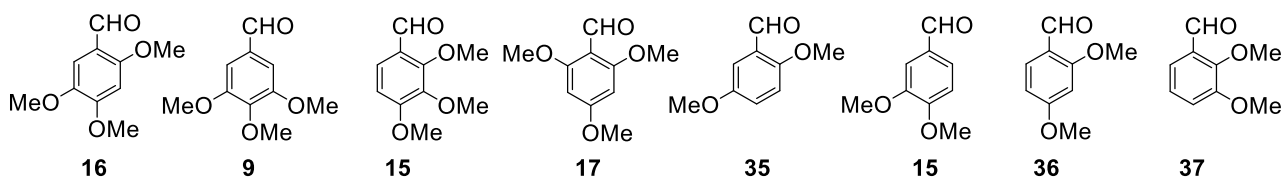


Изучение влияния времени реакции на соотношение продуктов показало, что для образования продукта внутримолекулярной гетероциклизации **33** необходимо длительное время реакции. Так, при выдерживании диола **5** с альдегидом **16** на глине K10 соотношение продуктов **21:33** по данным ГЖХ-МС изменяется с 20:1 после 1 суток проведения реакции до 1:2 после 7 суток, соотношение диастереомеров (4*S*)-**21**:(4*R*)-**21** к тому времени изменяется от 3:1 до 1:2 с увеличением доли (*R*)-изомера, при этом содержание изомера (4*S*)-**21** в реакционной смеси через 7 суток по данным ГЖХ-МС составляет всего 6 %. Это хорошо согласуется с приведенным на схеме 8 предположительным механизмом, согласно которому продукт **33** образуется из диастереомера (4*S*)-**21**. Дальнейшее увеличение времени реакции не приводит к заметному повышению содержания соединения **33** в реакционной смеси, по-видимому, из-за уменьшения содержания изомера (4*S*)-**21** и побочных процессов осмоления.

Проведение реакций диола **5** с различными триметоксибензальдегидами **9**, **15-17** в течение 7 суток показало, что образование заметного количества 4,8-эпоксихроменового соединения типа **33**, позволяющего выделить этот продукт в индивидуальном виде, происходит только при использовании 2,4,5-триметоксибензальдегида **16** (схема 9).

Для изучения необходимости наличия всех трех метоксигрупп во 2, 4 и 5 положении ароматического кольца альдегида для образования соединений с 4,8-эпоксихроменовым остовом мы использовали аналоги альдегида **16** – альдегиды **15**, **35** и **36** (рисунок 1), в каждом из которых отсутствует по одной из имеющихся в соединении **16** метоксигрупп.

Рисунок 1. Структуры альдегидов

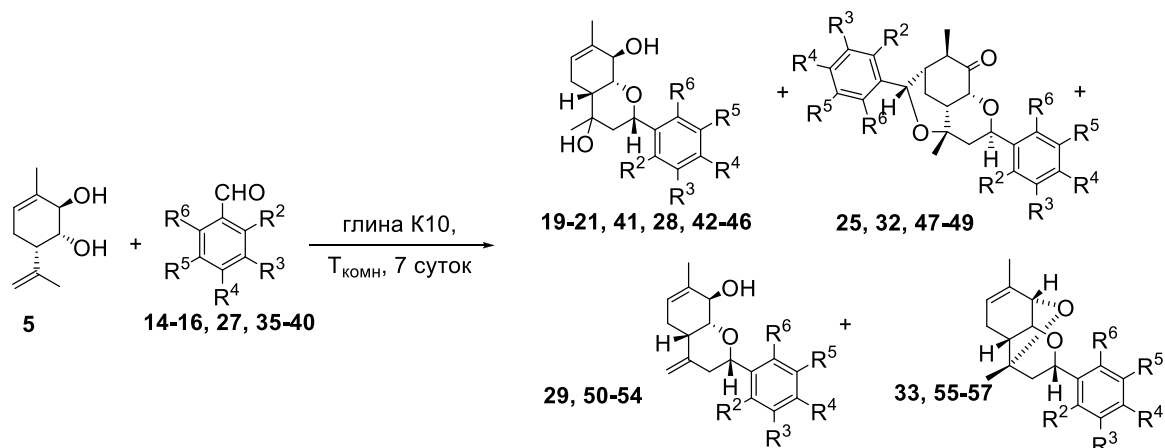


При взаимодействии диола **5** с диметоксибензальдегидами **15**, **35** и **36** в качестве основных продуктов реакции образуются соединения с гексагидрохроменовым остовом (схема 9). Искомый продукт с 4,8-эпоксихроменовым остовом **56** образуется только в случае использования 2,4-диметоксибензальдегида **36**. При перемещении метоксигруппы из 4-го положения в 3-е, в случае использования 2,3-диметоксибензальдегида **37**, образования этого типа продукта не происходит. Отметим, что при переходе к диметоксибензальдегидам **15**, **35-37** наблюдается некоторое снижение общего выхода продуктов по сравнению с 2,4,5-триметоксибензальдегидом **16** (схема 9).

Чтобы выяснить, является ли необходимым наличие обеих метоксигрупп во 2-ом и в 4-ом положении ароматического кольца, мы исследовали реакции диола **5** с 2- и 4-метоксибензальдегидами **38** и **27** (схема 9). В данных реакциях образования продуктов с 4,8-эпоксихроменовым остовом нами не наблюдалось. Следовательно, для образования соединений этого типа необходимо наличие метоксигрупп одновременно во 2-ом и 4-ом положениях ароматического кольца альдегида.

Для изучения вопроса о том, насколько принципиально наличие именно метоксигрупп, мы провели реакции диола **5** с 2,4-дигидроксибензальдегидом **39** и 2,4-диизобутокисбензальдегидом **40**. В случае 2,4-дигидроксибензальдегида **39** реакция приводит к единственному продукту с хроменовым остовом. При замене во 2-ом и 4-ом положениях ароматического кольца метоксигрупп более объемными изобутоксигруппами, наряду с продуктами **46** и **54**, нами наблюдалось образование соединения **57** с 4,8-эпоксихроменовым остовом (схема 9). Хотя общий выход реакции по сравнению с 2,4-диметоксибензальдегидом **36** несколько увеличивается, целевое соединение с эпоксихроменовым типом остова по-прежнему образуется с достаточно низким выходом (схема 9).

Схема 9



15, 20 (40%, R:S=67:33),	25 (20%),	50 (13%),	55 (3%*)	R ⁵ , R ⁶ =H; R ² , R ³ , R ⁴ =OMe
16, 21 (55%, 67:33),			33 (25%)	R ³ , R ⁶ =H; R ² , R ⁴ , R ⁵ =OMe
35, 41 (43%, 50:50),			51 (7%*)	R ³ , R ⁴ , R ⁶ =H; R ² , R ⁵ =OMe
14, 19 (57%, 75:25),	32 (13%),	29 (5%)		R ² , R ³ , R ⁶ =H; R ³ , R ⁴ =OMe
36, 42 (22%, 67:33),	47 (7%),	56 (5%)		R ³ , R ⁵ , R ⁶ =H; R ² , R ⁴ =OMe
37, 43 (42%, 67:33),	48 (12%),	52 (8%)		R ⁴ , R ⁵ , R ⁶ =H; R ² , R ³ =OMe
38, 44 (52%, 60:40),	49 (14%),	53 (5%)		R ³ , R ⁴ , R ⁵ , R ⁶ =H; R ² =OMe
27, 28 (84%, 75:25),				R ² , R ³ , R ⁵ , R ⁶ =H; R ⁴ =OMe
39**, 45 (82%, 70:30),				R ³ , R ⁵ , R ⁶ =H; R ² , R ⁴ =OH
40, 46 (36%, 67:33),		54 (14%),	57 (4%)	R ³ , R ⁵ , R ⁶ =H; R ² , R ⁴ =Oi-Bu

*Соединение не было выделено в индивидуальном виде, содержание в реакционной смеси по данным ГЖХ-МС ¹H ЯМР

**Выход приведен с учетом неполной конверсии альдегида, которая составила 40%

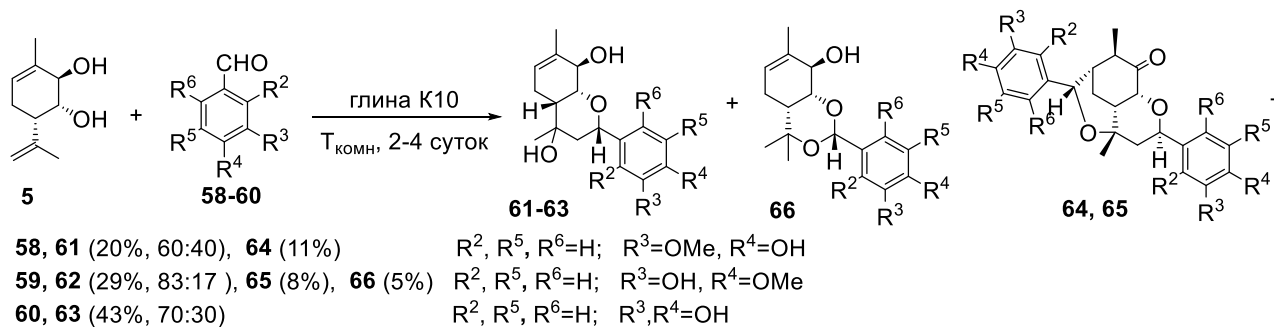
Таким образом, проведено изучение влияния количества и расположения метоксигрупп в ароматическом кольце альдегида на образование соединений с 4,8-эпоксихроменовым остовом. Изучение реакции *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **5** с различными моно-, би- и триметоксибензальдегидами, а также дигидрокси и диизобутоксibenзальдегидами позволило сделать вывод, что образование соединений с 4,8-эпоксихроменовым остовом происходит при наличии в ароматическом кольце альдегида алкоксигрупп во 2-ом и 4-ом положении. Введение дополнительной метоксигруппы в пятое положение ароматического кольца при переходе к 2,4,5-триметоксибензальдегиду **16** приводит к существенному увеличению выхода продукта с 4,8-эпоксихроменовым остовом.

3. Реакции *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола и эпоксидов вербенола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы. Получение стереоизомеров гексагидро-2*H*-хромен-4-олов.

Изучение анальгетической активности *in vivo* соединений, полученных в реакциях *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **5** и различных триметоксибензальдегидов показало, что среди соединений с гексагидрохроменовым остовом наибольшей активностью обладает соединение **20** (схема 6), полученное при взаимодействии с 2,3,4-триметоксибензальдегидом **15**. Однако соединение **20** оказалось активным только на модели «уксусные корчи» и не оказало анальгетического эффекта в тесте «горячая пластинка».

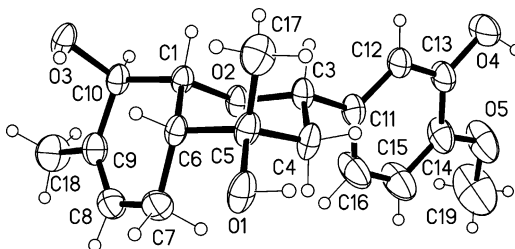
Известно, что значительной анальгетической активностью обладают фитоканнабиноиды, содержащие монотерпеноидный фрагмент, сочлененный с ароматическим кольцом. Природные фитоканнабиноиды в своем ароматическом фрагменте содержат гидроксигруппу, поэтому следующим этапом наших исследований стало изучение реакции диола **5** с замещенными бензальдегидами, содержащими фенольную гидроксигруппу. В качестве альдегидной компоненты мы выбрали коммерчески доступные альдегиды, содержащие гидроксигруппы: ванилин **58**, изованилин **59** и, для сравнения, 3,4-дигидроксибензальдегид **60**. При взаимодействии диола **5** с этими альдегидами в присутствии глины К10 были получены целевые соединения с гексагидрохромоновым остовом **61-63** (схема 10).

Схема 10



(*S*)-Диастереомер соединения **62** нам удалось получить в кристаллическом виде. Это позволило нам подтвердить структуру соединения (*S*)-**62**, установленную ранее по данным спектров ЯМР 1H и ^{13}C , методом PCA (Рис. 2).

Рисунок 2. Молекулярная структура соединения (*S*)-**62** по данным PCA¹



Синтезированные соединения с гексагидрохромоновым остовом **61-63** вместе с полученным ранее продуктом **19** были исследованы на наличие анальгетической активности в тестах *in vivo*. Было обнаружено, что соединение **63** (схема 10), содержащее в 3 и 4-ом положении ароматического кольца гидроксигруппы, в дозе 10 мг/кг проявляет активность в тесте укусы корчи, но неэффективно в тесте горячая пластинка. Замена обеих гидроксигрупп на метокси- при переходе к соединению **19**, приводит к исчезновению анальгетического эффекта. При использовании соединений **61** и **62** (схема 10), которые содержат одну метокси- и одну гидроксигруппу, наблюдается значительный анальгетический эффект в обоих тестах. При этом эффективность агентов **61** и **62**

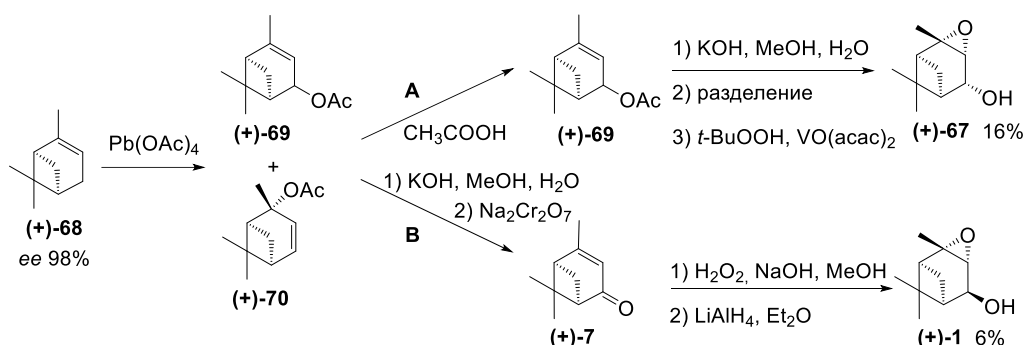
¹ Нумерация, приведенная на рисунке 2 отличается от нумерации соединения **62** по правилам ИЮПАК

сопоставима с эффективностью препарата сравнения – диклофенака натрия, взятого в той же дозе.

Известно, что абсолютная конфигурация может оказывать значительное влияние на биологическую активность соединения, поэтому следующим этапом нашего исследования стало получение стереоизомеров соединений **61** и **62**.

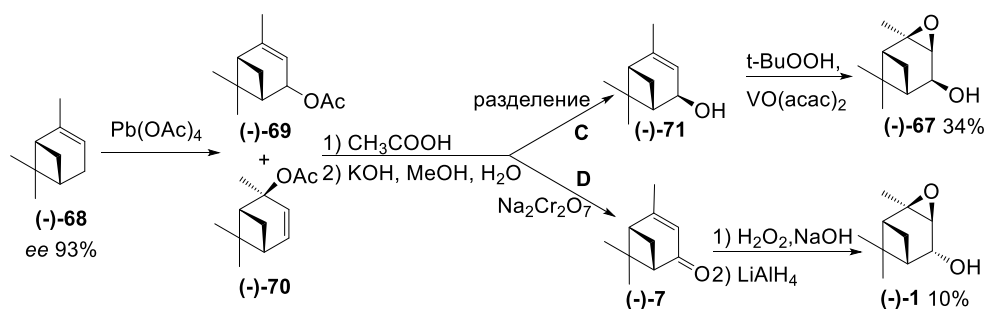
Для получения стереоизомеров энантимерно чистых гексагидрохроменов **61** и **62** необходимо синтезировать стереоизомеры исходного эпоксида (-)-*цис*-вербенола **1**. При выполнении этих исследований мы базировались на разработанных ранее¹ подходах к получению изомерных эпоксидов *цис*- **1** и *транс*-вербенолов **67**, для которых было показано, что в ходе этих превращений не происходит снижения энантиомерного избытка. Исходя из (+)- α -пинена (+)-**68** с высокой оптической чистотой с использованием разработанной ранее методики, были синтезированы эпоксиды (+)-*транс* (+)-**67** и *цис*-вербенолов (+)-**1** с суммарными выходами 16 и 6% соответственно (Схема 11).

Схема 11



Аналогично на основе (-)- α -пинена (-)-**68** были получены эпоксиды (-)-*транс* (-)-**67** и (-)-*цис*-вербенолов (-)-**1** с выходами 34 и 10%. Выходы целевых эпоксидов удалось увеличить, несколько изменив методику получения. Всю смесь ацетатов (-)-**69** и (-)-**70**, полученную при окислении (-)- α -пинена (-)-**68**, подвергли омылению. Затем часть полученной смеси изомерных вербенолов использовали для выделения индивидуального (-)-*транс*-вербенола (-)-**71** (путь C, схема 12), а полученные при этом разделении смеси фракции и вторая часть исходной смеси были окислены в (-)-вербенон (-)-**7** (путь D, схема 12).

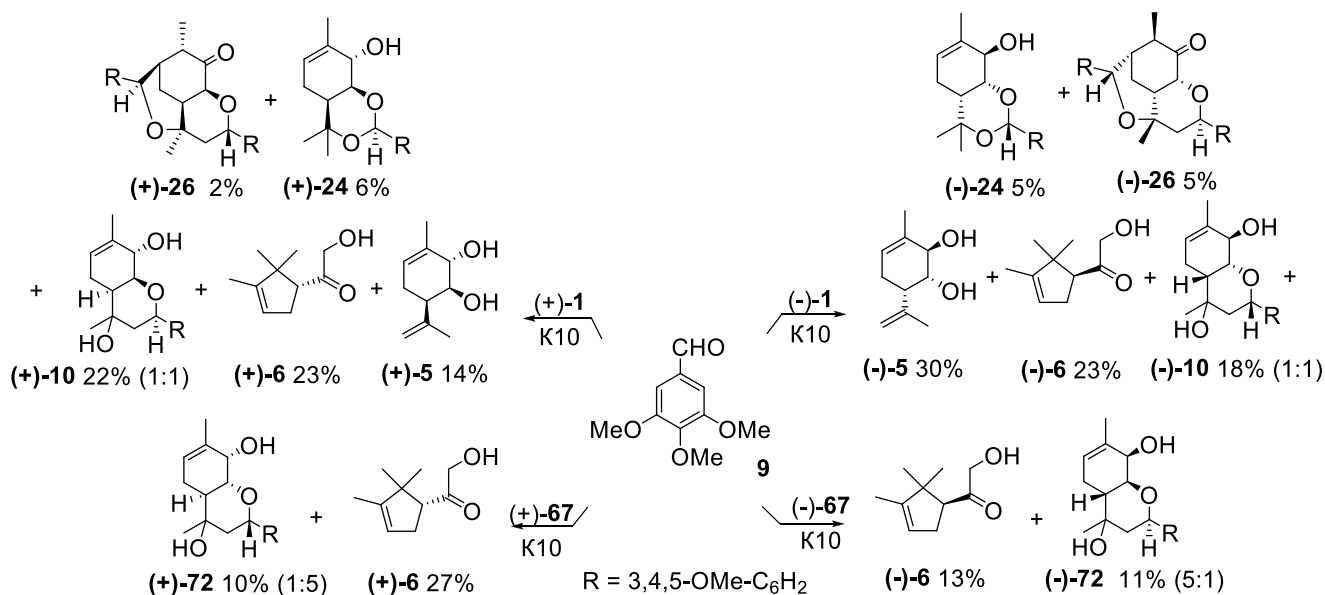
Схема 12



¹ Ardashov, O. V., Pavlova, A. V., Il'ina, I. V., Morozova, E. A., Korchagina, D. V., Karpova, E. V., Volcho, K. P., Tolstikova, T. G., Salakhutdinov, N. F. Highly potent activity of (1*R*,2*R*,6*S*)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in animal models of Parkinson's disease // J. Med. Chem. – 2011. – V. 54. – N 11. – P. 3866-3874.

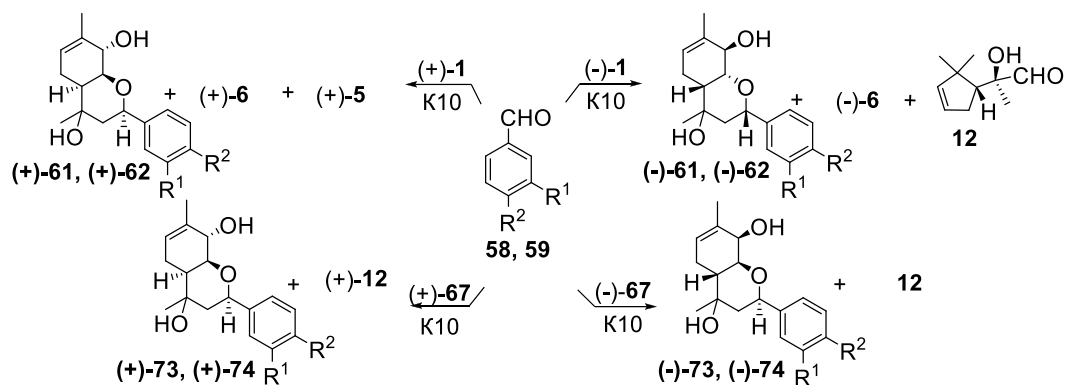
При взаимодействии эпоксидов (+)-*цис* (+)-**1** и *транс*-вербенолов (+)-**67** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **9** в присутствии глины K10 были получены стереоизомерные гексагидрохромены (+)-**10** и (+)-**72**. Отметим, что выход продукта с хроменым остовом в случае эпоксида *транс*-вербенола (+)-**67**, оказался ниже, чем в случае эпоксида (+)-*цис*-вербенола (+)-**1**. Аналогично в реакциях эпоксидов (-)-*цис* и *транс*-вербенолов были получены гексагидрохромены (-)-**10** и (-)-**72**. Из схемы 13 видно, что реакции для (+)- и (-)-энантиомеров, как и следовало ожидать, протекают аналогично. Существенные отличия наблюдаются в случае *цис*- и *транс*- изомеров эпоксида вербенола, они заключаются в различном наборе продуктов изомеризации и продуктов межмолекулярного взаимодействия.

Схема 13



При взаимодействии эпоксидов (-)- и (+)-*цис*-вербенолов **1** с альдегидами **58** и **59** в присутствии глины K10 были получены целевые хромены (-)- и (+)-**61** и (-)- и (+)-**62**, кроме того, из реакционных смесей были выделены продукты изомеризации диол (+)-**5**, кетоспирт (+)-**6** и гидроксиальдегид **12** (Схема 14). Аналогично, взаимодействие эпоксидов (+)- и (-)-*транс*-вербенолов (+)- и (-)-**67** с альдегидами **58** и **59** привело к образованию изомерных хроменов (+)- и (-)-**73** и **74** (схема 14).

Схема 14



58, (-)-61 (*S*:*R*=3:1, 26%), **(+)-61** (2:3, 15%), **(+)-73** (18%), **(-)-73** (15%), $R^1 = \text{OMe}$; $R^2 = \text{OH}$
59, (-)-62 (3:1, 15%), **(+)-62** (1:3, 17%), **(+)-74** (1:10, 9%), **(-)-74** (8%), $R^1 = \text{OH}$; $R^2 = \text{OMe}$

Оба продукта **61** и **62** образуются в виде смеси диастереомеров, чтобы изучить активность индивидуальных (*4S*)- и (*4R*)- эпимеров, реакционные массы, полученные при взаимодействии диола **5** с ванилином **58** и с изованилином **59**, содержащие смеси диастереомеров (*4R*)- и (*4S*)-**61**, а также (*4R*)- и (*4S*)-**62**, были разделены методом препаративной ВЭЖХ. Препаративное разделение было выполнено сотрудником Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН к.х.н. Рогачевым А. Д. Было обнаружено, что в условиях градиентного элюирования (*4S*)-изомеры обоих веществ имеют меньшее время удерживания, чем (*4R*)-изомеры, что позволило выделить в индивидуальном виде обе пары диастереомеров соединений **61** и **62**.

Изучение анальгетической активности полученных стереоизомеров соединений **61** и **62** в тестах *in vivo* показало, что существенного влияния абсолютной конфигурации на анальгетическую активность этих соединений не наблюдается. В то же время для соединения **62** было показано, что его анальгетическая активность обеспечивается основным (*4S*)-диастереомером.

4. Получение фторсодержащих гексагидро-2*H*-хроменов в реакциях *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами

В ходе поиска наиболее эффективного катализатора реакции диола **5** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **9** нами было найдено, что использование в качестве катализатора $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ приводит к образованию, помимо гексагидрохромена **10**, небольшого количества продукта **75**, содержащего атом фтора (схема 15). Замена связи С-ОН на связь С-Ф представляет интерес, поскольку может увеличить метаболическую стабильность соединения, изменить его липофильность, и как результат, оказать влияние на физиологическую активность. Поэтому нашим следующим шагом стал поиск условий реакции, способствующих образованию в качестве основного продукта фторсодержащего гексагидрохромена **75**. Мы провели варьирование соотношения реагентов, температуры и времени реакции. Наибольшее содержание фторсодержащего продукта **75** (61%) было

достигнуто с использованием 1.5-кратного избытка $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 1.2-кратного избытка альдегида, с добавлением 7.4 эквивалента воды при пониженной температуре в течение 8 часов.

Препаративная наработка в выбранных условиях позволила получить после разделения колоночной хроматографией целевой фторсодержащий продукт **75** с выходом 69% (схема 15). Таким образом, нами впервые найдены условия, позволяющие получать фторсодержащие гетероциклические соединения на основе диола **5**. Соединения **75** и **10**, полученные взаимодействием диола **5** с альдегидом **9**, образуются в виде смеси диастереомеров по положению заместителей у атома С-4, при этом, в случае соединения **10** преобладает (*S*)-изомер, а в случае соединения **76** (*R*)-изомер (схема 15, схема 16).

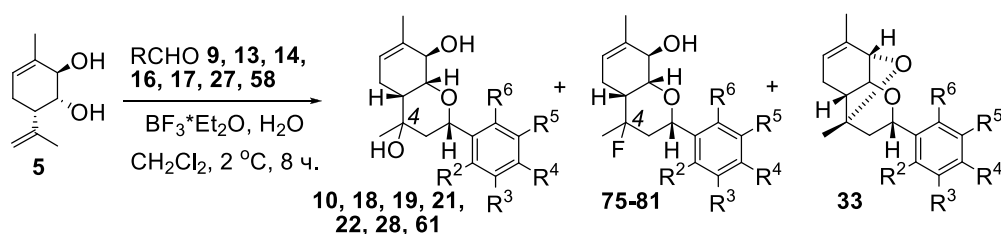
Разработанную методику мы применили для получения фторсодержащих соединений в реакциях с бензальдегидом **13**, различными метоксибензальдегидами **9**, **13**, **14**, **15**, **16**, **27** а также ванилином **58**, содержащим в ароматическом кольце гидроксигруппу (схема 15).

Было обнаружено, что при использовании 4-метоксибензальдегида **27** и 3,4-диметоксибензальдегида **14** наблюдается снижение выхода целевого фторсодержащего продукта. В случае 2,4,6-триметоксибензальдегида **17** соответствующий фторсодержащий продукт был получен с выходом 42%. Найденные условия оказались менее чувствительны к стерическим затруднениям, чем при использовании глины К10. Так суммарный выход продуктов взаимодействия диола **5** с 2,4,6-триметоксибензальдегидом (схема 15) составил более 70%, тогда как при использовании глины К10 образуется продукт **22** с выходом 14% (схема 6).

Интересно, что при нахождении в *орто*-положении только одной метоксигруппы (альдегид **16**) общий выход продуктов реакции с диолом **5** неожиданно резко снизился, а выход фторсодержащего продукта составил всего 20% (схема 15). Это может быть связано с образованием в данных условиях продукта **33** с 4,8-эпоксихроменовым остовом.

Взаимодействие диола **5** с ванилином в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и воды приводит к образованию фторсодержащих гексагидрохроменов с выходом 60%, несмотря на наличие гидроксигруппы в ароматическом кольце альдегида (схема 15).

Схема 15



9, **10** (7%, *S*:*R* = 3:2), **75** (69%, 1:4)

13, **18** (24%, 3:1), **76** (55%, 1:7)

27, **28** (24%, 4:1), **77** (34%, 1:4)

14, **19** (20%, 5:1), **78** (35%, 1:3)

17, **22** (35%, 1:1), **79** (42%, 1:10)

16, **21** (8%, 3:1), **80** (20%, 1:7), **33** (14%)

58, **61** (35%, 3:1), **81** (60%, 1:3)

$\text{R}^2, \text{R}^6 = \text{H}; \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5 = \text{OMe}$

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6 = \text{H}$

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5, \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{OMe}$

$\text{R}^2, \text{R}^5, \text{R}^6 = \text{H}; \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{OMe}$

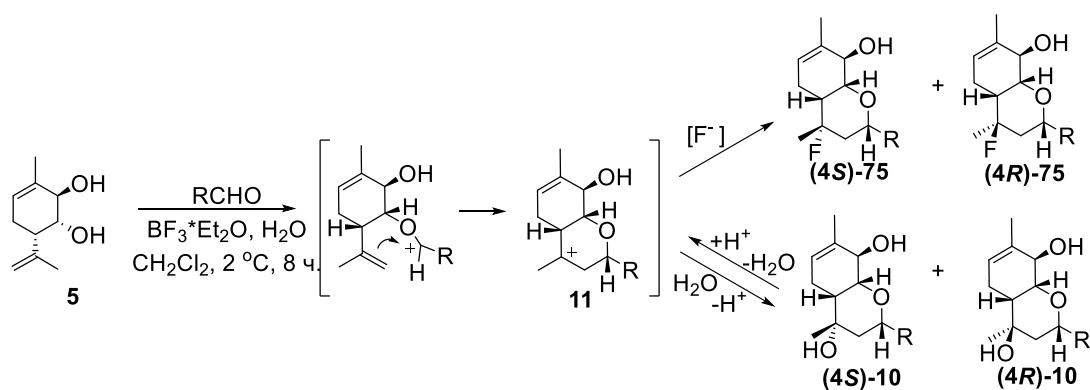
$\text{R}^3, \text{R}^5 = \text{H}; \text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^6 = \text{OMe}$

$\text{R}^3, \text{R}^6 = \text{H}; \text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^5 = \text{OMe}$

$\text{R}^2, \text{R}^5, \text{R}^6 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{OMe}, \text{R}^4 = \text{OH}$

Что касается возможной схемы образования фторсодержащих хроменов, можно предположить, что при использовании 5-кратного избытка воды по отношению к $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в реакционной среде могут присутствовать и $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, и продукты частичного гидролиза $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, которые могут выступать и в качестве катализаторов, и в качестве источников фтора. Очевидно, что в найденных условиях, на первом этапе реакция протекает с образованием карбокатиона **11**, который далее может взаимодействовать или с источником $[\text{F}^-]$, давая продукт типа **75**, или реагировать с молекулой воды, приводя к образованию соединения типа **10** (схема 16). Образующееся соединение **10** может также переходить в соединение **75**, взаимодействуя с источником фтора по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ (с предварительной кислотной активацией гидроксигруппы в положении С-4) или через протонирование и дегидратацию, ведущую к образованию карбокатиона **11** (схема 16).

Схема 16



Чтобы оценить возможность этого перехода, мы выдержали хромен **18** ($(R):(S) = 1:4$) в условиях реакции. По данным ЯМР ^1H мы зафиксировали образование соответствующего фторсодержащего хромена **76**, при этом соотношение диастереомеров $(R):(S)$ изменилось до 8:1., однако реакция сопровождалась осмолением. Наблюдаемое изменение соотношения эпимеров $(R):(S)$ может свидетельствовать в пользу механизма $\text{S}_{\text{N}}2$. В то же время, поскольку карбокатион **11** является третичным, можно предположить, что данное превращение протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$, а наблюдаемая диастереоселективность связана с различной термодинамической устойчивостью продуктов. В настоящий момент нет достаточных экспериментальных данных, позволяющих сделать однозначный выбор в пользу того, или иного варианта механизма.

Таким образом, найденная методика, основанная на использовании $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и воды при пониженной температуре, позволяет получать фторсодержащие гексагидрохромены на основе *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **5** и ароматических альдегидов. С использованием найденной методики впервые получен набор фторсодержащих соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом.

ВЫВОДЫ

1) Взаимодействием 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 монтмориллонитовой глины К10 получен набор соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом. Обнаружено, 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. Использование (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола в качестве субстрата в реакциях с альдегидами, как правило, приводит к замещенным гексагидрохроменам с более высоким суммарным выходом, чем в случаях применения эпоксида (-)-*цис*-вербенола, несмотря на наличие дополнительной стадии.

2) С целью выявления условий, способствующих образованию соединений с гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом, проведено изучение влияния количества и расположения метоксигрупп в ароматическом кольце альдегида на направление катализируемых глиной К10 реакций с (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диолом. Показано, что образование соединений с 4,8-эпоксихроменовым остовом происходит при наличии в ароматическом кольце альдегида алкоксигрупп во 2-ом и 4-ом положении, причем введение дополнительной метоксигруппы в пятое положение ароматического кольца, в случае 2,4,5-триметоксибензальдегида, приводит к увеличению выхода продукта с данным типом остова.

3) Взаимодействием эпоксидов (+)- и (-)-*цис*-вербенолов и (+)- и (-)-*транс*-вербенолов, синтезированных из (+)- и (-)- α -пиненов с высокой оптической чистотой, 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.

4) Разработана методика получения фторсодержащих соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом в реакциях (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола и ароматических альдегидов, содержащих метоксизаместители, а также гидроксигруппу в ароматическом кольце, с использованием эфира трехфтористого бора и воды при пониженной температуре. С применением разработанной методики получен набор замещенных 4-фтор-гексагидро-2*H*-хромен-8-олов.

5) Изучение анальгетической активности полученных в работе соединений, проведенное в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, показало, что некоторые синтезированные в работе соединения с гексагидро-2*H*-хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом проявляют высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo*.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Il'ina, I. V., Volcho, K. P.; Mikhailchenko (*Patrusheva*), O. S.; Korchagina, D. V.; Salakhutdinov, N. F. Reactions of Verbenol Epoxide with Aromatic Aldehydes Containing Hydroxy or Methoxy Groups in the Presence of Montmorillonite Clay // *Helv. Chim. Acta.* – 2011. – V. 94. – N 3. – P. 502-513.
2. Mikhailchenko (*Patrusheva*), O., Il'ina, I., Pavlova, A., Morozova, E., Korchagina, D., Tolstikova, T., Pokushalov, E., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic compounds derived from monoterpenoids // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22. – N 6. – P. 3026-3034.
3. Mikhailchenko (*Patrusheva*), O. S., Korchagina, D. V., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F. Formation of the Compounds with an Epoxychromene Framework: Role of the Methoxy Groups // *Helv. Chim. Acta.* – 2014. – V. 97. – N 10. – P. 1406-1421.
4. Il'ina, I., Mikhailchenko (*Patrusheva*), O., Pavlova, A., Korchagina, D., Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Highly potent analgesic activity of monoterpene-derived (2*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-aryl-4,7-dimethyl-3,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-2*H*-chromene-4,8-diols // *Med. Chem. Res.* – 2014. – V. 23. – N 12. – P. 5063-5073.
5. Pavlova, A., Mikhailchenko (*Patrusheva*), O., Rogachev, A., Il'ina, I., Korchagina, D., Gatilov, Yu., Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Synthesis and analgesic activity of stereoisomers of 2-(3(4)-hydroxy-4(3)-methoxyphenyl)-4,7-dimethyl-3,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-2*H*-chromene-4,8-diols // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – N 11. – P. 3821-3830.
6. Mikhailchenko (*Patrusheva*), O. S., Korchagina, D. V., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F. A practical way to synthesize chiral fluorocontaining polyhydro-2*H*-chromenes // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2016 – V. 12. – P. 648-653.
7. Патент РФ № 2477283С1. 4,7-Диметил-2-(2,4,5-триметоксифенил)-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихромен, обладающий анальгезирующей активностью/ Толстикова, Т. Г., Павлова, А. В., Морозова, Е. А., Михальченко (*Патрушева*), О. С., Ильина, И. В., Корчагина, Д. В., Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф. // опубликовано: 10.03.2013 Бюл. № 7.
8. Патент РФ № 2506079С1. 2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидрохромен-4,8-диол в качестве анальгезирующего средства / Толстикова, Т. Г., Павлова, А. В., Морозова, Е. А., Михальченко (*Патрушева*) О. С., Ильина, И. В., Покушалов, Е. А., Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф. // опубликовано: 10.02.2014 Бюл. № 4.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

9. Mikhalchenko (*Patrusheva*) O., Il'ina I., Volcho K., Korchagina D., and Salakhutdinov N. Reactions of Verbenol Epoxide and 3-Methyl-6-(prop-1-en-2yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol with Di and Trimethoxybenzaldehydes. Международная конференция «Current Topics in Organic Chemistry» при поддержке ИЮПАК, Новосибирск, 6 – 10 июня, 2011, *устный доклад на молодежной секции. Сборник тезисов с.81.*
10. О. Михальченко (*Патрушева*), И. Ильина, А. Павлова, Е. Морозова, Д. Корчагина, Т. Толстикова, К. Волчо, и Н. Салахутдинов. Синтез и анальгетическая активность новых гетероциклических соединений, полученных из монотерпеноидов. Молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии". Новосибирск, 9-14 июля 2012 г, *устный доклад. Сборник тезисов с.24.*
11. О.С. Михальченко (*Патрушева*), И.В. Ильина, А.В. Павлова, К.П. Волчо, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов. Хиральные гетероциклические соединения на основе эпоксида вербенола. Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Репино, Санкт-Петербург 17–21 июня 2013). *Устный доклад. Сборник тезисов с.196.*
12. О.С. Михальченко (*Патрушева*), Е.В. Хаид, А.В. Павлова, Д. В. Корчагина, К.П. Волчо, Н. Ф. Салахутдинов. Синтез новых хиральных фторсодержащих соединений с гексагидрохроменовым остовом на основе монотерпеноидов. Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии», Екатеринбург, 8-12 июня 2014. *Устный доклад. Сборник тезисов с. 102.*
13. O. Mikhalchenko (*Patrusheva*), D. Korchagina, K. Volcho and N. Salakhutdinov «The Synthesis of Chiral Fluorine Containing Compounds Based on Monoterpenoids», MedChem-2015, July 5-10, 2015, Novosibirsk. Oral Communication. *Book of abstracts p. 95.*