

"УТВЕРЖДАЮ"
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор
 Е.Г. Багрянская

" 8 " апреля 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук по диссертации Патрушевой О.С.

Диссертация "Синтез новых кислородсодержащих гетероциклических соединений из эпоксида вербенола и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы" выполнена в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Патрушева Оксана Станиславовна работала в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в лаборатории физиологически активных веществ в должности инженера и младшего научного сотрудника. В период 2012-2016 г. проходила обучение в аспирантуре НИОХ СО РАН.

Тема диссертационной работы Патрушевой О.С. утверждена 11 декабря 2012 г. на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 10).

В 2012 г. Патрушева О. С. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности "Химия".

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2016 г. в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор РАН Волчо Константин Петрович, главный научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Диссертационная работа Патрушевой О. С. посвящена синтезу новых кислородсодержащих гетероциклических соединений из эпоксида вербенола и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы.

Изучены реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола и *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы в присутствии глины К 10 и синтезирован набор соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом для изучения анальгетической активности *in vivo*. На примере реакций эпоксида (-)-*цис*-вербенола и *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 применение монтмориллонитовой глины К 10 является наиболее эффективным. Использование в качестве исходного соединения *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола, как правило, приводит к целевым гексагидрохроменам с более высоким выходом, несмотря на наличие дополнительной стадии по сравнению с эпоксидом (-)-*цис*-вербенола.

В качестве минорных продуктов в изученных реакциях выделены трициклические соединения с октагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом. Образованию трициклических продуктов с гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом способствует наличие алкоксизаместителей в положениях С-2 и С-4 ароматического альдегида. Введение дополнительной метокси-группы в положение С-5 (2,4,5-триметоксибензальдегид) приводит к увеличению выхода соединений указанной структуры.

Синтезированы эпоксиды (+)- и (-)-*цис*-вербенолов и (+)- и (-)-*транс*-вербенолов с высокой оптической чистотой из (+)- и (-)- α -пиненов. Взаимодействием указанных эпоксидов с 3,4,5-триметоксибензальдегидом, а также 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом и 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом синтезированы стереоизомеры соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом.

Предложена методика синтеза фторсодержащих соединений с гексагидрохроменовым остовом в реакциях монотерпеноида *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с различными метокси- и гидроксизамещенными бензальдегидами с использованием эфира трифтористого бора и воды при пониженной температуре.

Комплексно физико-химическими методами (ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, РСА и масс-спектрометрия) исследована структура синтезированных соединений.

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

Работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем проведения исследований, квалифицированным применением необходимых физико-

химических методов анализа синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Диссертационная работа соответствует специальности «органическая химия» (02.00.03).

Результаты работы рекомендуется использовать в научных исследованиях Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка), Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского (г. Иркутск), в Институте химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск), Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Институте нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь).

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 (2S,4aR,8R,8aR)-2-aryl-4,7-dimethyl-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2H-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-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2H-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-2H-chromenes // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2016 – V. 12. – P. 648-653.

7. Патент РФ № 2477283С1. 4,7-Диметил-2-(2,4,5-триметоксифенил)-3,4,4а,5,8,8а-гексагидро-2Н-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-3,4,4а,5,8,8а-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.*

В работах 1-6, 9-13 вклад, внесенный соискателем в выполнение химической экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и

подготовку материала к публикации, является основным. В работах 7 и 8 соискатель осуществил синтез исследуемых соединений.

Во время выполнения работы Патрушева О.С. проявила себя как самостоятельный и квалифицированный исследователь. Патрушева О.С. является исполнителем грантов РФФИ, РНФ, была руководителем гранта РФФИ Мой первый грант и гранта "Фонда содействия инновациям" в рамках программы УМНИК.

Патрушева О.С. занимается учебно-методической и педагогической работой, проводит практические занятия по курсу "органическая химия" у студентов 2-ого курса ФЕН НГУ. Патрушева О.С. активно участвовала в Молодёжных конкурсах НИОХ СО РАН, а также успешно выступала с устными докладами на пяти различных конференциях.

Диссертация "Синтез новых кислородсодержащих гетероциклических соединений из эпоксида вербенола и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы" Патрушевой О.С. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 32 чел. Результаты голосования: "за" – 32 чел., "против" – 0 чел., "воздержалось" – 0 чел., протокол № 6 от 7 апреля 2016 года.

Председатель семинара, заведующая
Лабораторией медицинской химии,
д.х.н., профессор



Шульц Э. Э.

Секретарь семинара, кхн



Петренко Н.И.