

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН

На правах рукописи

Брусенцева
Ольга Игоревна

Модификация структуры фурановых лабданоидов посредством реакций,
катализируемых соединениями меди

(02.00.03 – Органическая химия)

Диссертация на соискание учёной
степени кандидата химических наук

Научный руководитель
д.х.н., проф. Эльвира Эдуардовна Шульц

Новосибирск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
1. Макроциклические дитерпеноиды: нахождение в растениях, биологическая активность, некоторые подходы к полному синтезу (литературный обзор).....	9
1.1 Структура и биологическая активность природных макроциклических дитерпеноидов цембранового, ятрофанового, латиранового и ингенанового рядов.....	9
1.2. Примеры синтеза макроциклических дитерпеноидов цембранового и латиранового рядов	41
1.3. Синтез макроциклических производных стевииола, изостевииола, малеопимаровой и ламбертиановой кислот.....	52
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	66
2.1 Выбор объектов исследования	66
2.2 Синтеза пропаргилокси- и пропаргиламинопроизводных 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена	69
2.3 Синтез 1,2,3-триазольных гликозидов фломизоиковой кислоты.....	72
2.4 Синтез дигидразида 18-глюкопиранозидуроно-16-[(метиламинометил)-N-глюкопиранозидуроно-1,2,3-триазолил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена.	78
2.5 Синтез хиральных полиазомакроциклических фуранолабданоидов	80
2.6 Изучение процессов комплексообразования макроциклических соединений (397) и (408) с ионом цинка (II)	84
3.РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	87
3.1 Анальгетическая активность	87
3.2 Цитотоксические свойства фломизоиковой кислоты и ее производных	88
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	95
5. ВЫВОДЫ	131
6.СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Экспериментальная биологическая часть	155

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГМФТА – гексаметилфосфортриамид	IL-6-интерлейкин 6
ДАК- азобисизобутиронитрил	МИС-минимальная ингибирующая концентрация
ДБУ - диазабициклоундецен	MsCl- метансульфонилхлорид
ДГП - 3,4-дигидропиран	NBS - N-бромсукцинимид
ДИАД - диизопропилазодикарбоксилат	NMO - N-оксид N-метилморфолина
ДИПЕА - N,N-диизопропилэтиламин	NaAsc - аскорбат натрия
ДМАП - 4-диметиламинопиридин	NaNMDS - бис(триметилсилил)амид натрия
ДМДО - диметилдиоксиран	KHMDS – бис(триметилсилил)амид калия
ДМСО - диметилсульфоксид	PCC - хлорхромат пиридиния
ДМФА - диметилформамид	PPTs - пиридиний p-толуолсульфонат
ДМЭ - диметиловый эфир	RR критерий-критерий относительного риска
ЛДА - лития диизопропиламид	TBDPSCI - трет-бутил(хлоро)дифенилсилан
ЛПС-липосахарид	TIPSOTf – триизопропилсилил трифлюорометансульфонат
МЛУ - множественная лекарственная устойчивость	TNF-фактор некроза опухоли
ПКС - протеинкиназа С	p-TSA - p-толуолсульфоновая кислота
ТБАБ - тетрабутиламмоний бромид	m-CPBA - m-хлорнадбензойная кислота
ТБАФ - тетрабутиламмоний фторид	
ТГФ - тетрагидрофуран	
ТМЭДА - N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин	
ТПАП - перрутат тетрапропиламмония	
DDQ - 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон	
IBX - 2-иодоксибензойная кислота	

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день вторичные метаболиты растений рассматриваются в качестве перспективных соединений-лидеров для разработки новых лекарственных агентов. К числу таких соединений относятся дитерпеноиды лабданового ряда, проявляющие широкий спектр биологической активности (антибактериальная, противовирусная, противовоспалительная, противоопухолевая, кардиотоническая и др.). Работы по изучению синтетических трансформаций лабданоидов – солидагенона, хиспанона, хиспанолонна, хедихенона, пинусолида, коронаринов А и Е, виллосина с введением кислородсодержащих функциональных групп или галогенов (брома, хлора) привели к созданию селективных противоопухолевых, противовоспалительных и анальгетических агентов. Доступным растительным фурановым лабданоидом является ламбертиановая [15,16-эпоксилабда-8(16),13,14-триен-18-овая] кислота. Выполненные синтетические трансформации ламбертиановой кислоты, ее изомера - фломизоиковой [15,16-эпоксилабда-8(9),13,14-триен-18-овой] кислоты и их метиловых эфиров позволили получить соединения с выраженным анальгетическим, нейротропным, антиоксидантным, гепатопротекторным, гемостимулирующим, цитотоксическим и противоопухолевым действием. Анализ литературы показывает, что значительная часть ценных синтетических производных получена путем введения азотсодержащего гетероциклического заместителя. При этом следует отметить, что число селективных методов модификации с введением азотсодержащих заместителей и одновременно с сохранением фуранового цикла в молекуле лабданоидов остается весьма ограниченным. В связи с этим, разработка каталитических методов модификации фурановых дитерпеноидов, с введением дополнительных азотсодержащих гетероциклических и гликозидных заместителей, а также получение макроциклических соединений является актуальным направлением и представляет большие перспективы в создании новых биологически активных веществ.

Степень разработанности темы

Исследование химических превращений фломизоиковой и ламбертиановой кислот с введением азотсодержащих гетероциклических заместителей (1,3,4-оксадиазолильных и 1,2,4-оксадиазолильных) в положение С-16 показали перспективность модифицированных фуранолабданоидов для получения селективных цитотоксических агентов. Модификация по кислотной функции с введением азотсодержащих фрагментов (амидов, пептидов) привела к получению перспективных анальгетических и цитотоксических агентов. Каталитические превращения фломизоиковой кислоты ограничены реакцией

окислительного кросс-сочетания с активированными алкенами (метилвинилкетон, винилфенилкетон, метилакрилат, фенилакрилат, N-замещенными амидами акриловой кислоты). Методы синтеза гликоконъюгатов фуранолабданоидов с 1,2,3-триазольным линкером или макрогетероциклических соединений с участием производных 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеновой кислоты ранее не изучались.

Цель диссертационного исследования: селективная модификация структуры фуранолабданоидов посредством катализируемой солями меди(I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения моно-, диалкинилзамещенных производных 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриена к азидам моносахаридов и диазидам; синтез N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов фуранолабданоидов и соединений макроциклической структуры с встроенным фурановым циклом.

Научная новизна. Показано, что последовательное восстановление метил 16-формил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноата действием NaBH_4 и O-пропаргилирование полученного спирта приводит к метил 16-пропаргилоксиметил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноату. При взаимодействии указанного терпеноидного альдегида с пропаргиллом бромистым в присутствии активированной цинковой пыли в системе растворителей ТГФ–водный NH_4Cl образуются метил 16-[1'-гидроксипут-3'-ин-1'-ил]-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноаты в виде смеси 1'(R)- и 1'(S)-диастереомеров. Выявлено, что восстановительное аминирование метил 16-формил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноата действием гидрохлорида пропаргиламина в присутствии NaBH_4 приводит к метил 16-пропаргиламинометил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноату. Реализованы неизвестные ранее превращения метилового эфира фломизоиковой кислоты. Восстановлением LiAlH_4 получен 18-гидрокси-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триен, при действии SeO_2 - метиловый эфир 7(R)-гидроксифломизоиковой кислоты. O-пропаргилирование гидроксипроизводных приводит к образованию соответствующих 18-пропаргилокси- или 7-пропаргилоксипроизводных 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриена. Синтезированы пропаргилловый эфир и пропаргиламид фломизоиковой кислоты. Проведено исследование CuAAC-реакции новых алкиниллабданоидов с азидами перацелированных моносахаров: D-(+)-ксилозы, L-арабинозы, α -D-глюкозы, D-галактозы и метилового эфира D-глюкуроновой кислоты и реализованы рациональные пути получения N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов лабданоидов. Изучение свойств продукта этерификации фломизоиковой кислоты метил 1-дезоксид-2,3,4-три-O-ацетил-1-бром- α -D-глюкопиранураната продемонстрировало возможность его дальнейших

селективных трансформаций с образованием 5',5''-бисгидразида 18-нор-4β-(β-D-глюкопиранозидурино)оксикарбонил]-16-[N-глюкопиранозидурино-1,2,3-триазол-4-илметиламинометил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена. Предложен эффективный подход к синтезу метил 15,16-бис-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабда-8(9),13,14-триеноата, и на его основе получена группа бистриазолилсодержащих макрогетероциклических соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Выявленные закономерности превращений фломизоиковой кислоты по фурановому циклу и кислотной функции открывают новые возможности селективной модификации лабданового остова. Полученные новые экспериментальные данные по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов к азидам дополняют теоретические представления о реакционной способности функционализированных терпеноидных алкинов и бис-алкинов.

Разработаны оригинальные методики синтеза макрогетероциклических соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН и медицинского факультета НГУ первичного тестирования анальгетической активности и цитотоксичности производных фломизоиковой кислоты, содержащих гликозидные фрагменты в положениях C-18, C-7, C-16 в отношении опухолевых клеток человека выявлены перспективные для дальнейшего исследования анальгетики и цитотоксические агенты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и определения чистоты химических соединений: ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения и элементного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Новые функциональные производные фломизоиковой кислоты с пропаргилоксиметильным, *O*-пропаргильным, пропаргиламинометильным и пропаргиламидным заместителями.
- Способы синтеза гликозилированных триазолилзамещенных производных фуранолабданоидов.

- Синтез хиральных 1,2,3-триазолилсодержащих макроциклических соединений на основе Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения метил 15,16-бис(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабдатриеноата к диазидам.

- Методология синтеза дигидразида 18-глюкопиранозидуроно-16-[(метиламинометил)-N-глюкопиранозидуроно-1,2,3-триазолил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена.

- анализ строения полученных веществ на основе данных ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов и масс-спектрометрии.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР, ИК-спектроскопии (в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC)), масс-спектрометрии.

Личный вклад соискателя. Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Автор внёс основной вклад в формирование общего направления исследования, в постановку конкретных задач работы, в планирование и проведение химических экспериментов, в описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 2 статьи в рецензируемых научных журналах, тезисы 5 докладов на российских и международных конференциях.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Школа-конференция «Современные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2015), Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), XI Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2019), V Международная конференция «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2019).

Структура диссертации. Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 50 схем, 17 рисунков, 7 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (228 наименований) и приложение.

Автор искренне благодарна: своему научному руководителю д.х.н., профессору Эльвире Эдуардовне Шульц за постановку задачи исследования и помощь в его

выполнении; всему коллективу Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН – особенно своему непосредственному куратору д.х.н. Юрию Викторовичу Харитонову за полезные советы и неоценимую помощь в получении новых экспериментальных навыков и в написании диссертации. Автор выражает благодарность руководителям центра спектральных исследований к.х.н. Маматюку В.И., к.ф.-м.н. Половяненко Д.Н., сотрудникам группы оптической спектроскопии за запись ИК-, УФ-спектров и определение удельного оптического вращения Сагалаевой Н.И. и Карповой Е.В.; сотрудникам группы ЯМР: Кандауровой В.В., Скоровой А.Б., Фадееву Д.С. за запись спектров ЯМР; сотруднику группы масс-спектрометрии Стаценко О.Б. и Амосову Е.В. за запись масс-спектров высокого разрешения. Также соискатель благодарен сотрудникам Лаборатории фармакологических исследований Долгих М.П. и д.б.н. зав. лаб. Толстиковой Т.Г. за исследование биологической активности полученных соединений и ценные консультации при обсуждении результатов; директору Института медицины и психологии В. Зельмана, д.м.н., проф. Покровскому А.Г. и инж. Покровскому М.А. за исследование цитотоксичности новых соединений.

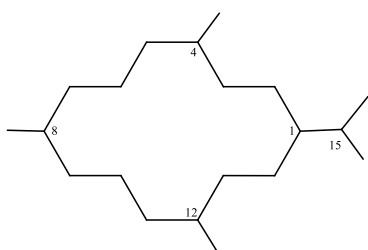
1. МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИТЕРПЕНОИДЫ: НАХОЖДЕНИЕ В РАСТЕНИЯХ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ПОЛНОМУ СИНТЕЗУ. (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Среди нескольких тысяч известных в настоящее время природных макроциклических соединений различного строения (макролактамы, макролиды, циклические пептиды, циклические олигосахариды и др.) около 200 относятся к дитерпеновому ряду [1]. Наиболее известными являются цембраны, ятрофаны, латираны и ингенаны (14-, 12-, 11- и 7-членные циклы соответственно). Менее распространены касбаны, кубитаны, вибсаны, и долабелланы. Обнаружение среди них веществ с практически значимыми свойствами стимулировало изучение химического состава растений, относящихся к числу их основных продуцентов, и поиск новых природных источников. В последнее время все больше макроциклических дитерпеноидов указанных типов выделяется из растений и интерес к этим соединениям, в том числе, к их полному синтезу и синтезу аналогов и производных, возрастает в связи с обнаружением ценной биологической активности.

Настоящий обзор состоит из трех частей. Первая включает рассмотрение структур и биологической активности природных макроциклических дитерпеноидов (цембранового, ятрофанового, латиранового и ингенанового типов), выделенных или изученных в последнее десятилетие. Во второй части представлены и обсуждены схемы полного синтеза цембраноидов и латиранов. Третья часть посвящена анализу подходов и методов синтеза макроциклических соединений на основе доступных дитерпеноидов – стевииола, изостевииола, малеопимаровой и ламбертиановой кислот.

1.1 Структура и биологическая активность природных макроциклических дитерпеноидов цембранового, ятрофанового, латиранового и ингенанового рядов

Цембраны



Цембраноиды являются биогенетическим продуктом циклизации пирофосфата геранилгераниола по атому углерода одного конца молекулы (с наименее замещенным атомом углерода) и двойной связи другого конца молекулы. Образующийся ненасыщенный 14-членный цикл содержит три метильных и одну изопропильную группы.

Большое структурное разнообразие цембраноидов в природе является результатом превращений по двойным связям, включающих гидроксирование, эпоксицирование и

другие реакции окисления. Структура таких продуктов иногда еще более усложняется за счет последующей внутримолекулярной циклизации, приводящей к образованию 5-, 6- и 7-членных лактонных циклов. Основными продуцентами указанных моноциклических дитерпеноидов являются беспозвоночные морские организмы и высшие растения, представленные хвойными деревьями и табаком. В настоящее время морские организмы (мягкие кораллы и губки) являются основным источником выделения новых цембраноидов. Структурной особенностью цембраноидов кораллов и губки является наличие метиленлактонового цикла. Это обуславливает изучение противоопухолевой активности этих соединений. Так, для 11-ацетилсинуфлексонида **1**, впервые выделенного из мягкого коралла семейства *Alcyoniidae*, с фрагментом метиленового δ -бутиролактона установлена умеренная цитотоксичность к ряду опухолевых клеток человека (таблица 1, пример 1). Аналогичная активность установлена для соединения со свободной гидроксильной группой. Эпоксидцембраноид флексибилит **2** (пример 2) проявляет противоопухолевую активность посредством подавления сигнального пути IRE1-XBP1, активация которого имеет место в развитии различных видов рака. Интересно, что природное гидроксипроизводное флексибилита по атому углероду C-9, а также другие структурно близкие цембраноиды из *Sinularia flexibilis* не обладают цитотоксичностью в отношении представленных опухолевых клеток или реализуют цитотоксическое действие по другому пути.

Результаты исследования влияния оватодиолида **3** на ингибирование роста опухолевых клеток линий Huh7, Mahlavu, SK-Hep1, HCT116 и DLD-1 свидетельствуют о перспективности использования указанного соединения в разработке терапевтических агентов в лечении гепатоцеллюлярной карциномы и рака толстой кишки (пример 3). В первом случае механизм его действия связан с ингибированием канонического сигнального пути Wnt, а во втором с подавлением экспрессии Yes-ассоциированного белка (YAP1) и воспалительного процесса, связанного с метастазированием опухоли (M2 TAM) [4].

Для лобокрассина **4** помимо значительного цитотоксического действия против ряда опухолевых клеток человека показан противоопухолевый эффект на мышцах с прививаемым раком легкого (CL1-5) и способность к индукции апоптоза по митохондриальному пути (пример 4). 13-Ацетоксисаркокрассоколит **5**, структурной особенностью которого является наличие α -метилен- γ -лактонового цикла и дополнительного эпоксидного цикла в макроциклическом фрагменте, обладает

значительной цитотоксичностью по отношению к клеткам линий Molt 4, K562, U937 и Sup-T1 (пример 5).

Цитотоксический профиль эренбергола D **6**, с фрагментом γ -критонолактона, на линиях раковых клеток P-388, A-459, HT-29 и HEL показал селективность в отношении клеток лейкоза мышей (пример 6).

Наличие ненасыщенного лактонового цикла не является обязательным условием для проявления цембраноидом высокой цитотоксичности. Так, (+)-изосаркофитоксид **7** демонстрирует цитотоксичность по отношению к клеткам линий HL-60 и A-549 в наномолярной концентрации и свойство ингибитора активации NF- κ B ($IC_{50}=22.52\pm 4.44$ мкг/мл) (пример 7). В общем, 14-членные макроциклические дитерпеноиды без ненасыщенного лактонового цикла характеризуются слабой цитотоксичностью (примеры 8-10) или ее отсутствием (примеры 11-15) в изученных клеточных линиях.

Таблица 1. Природные цембранные дитерпеноиды, обладающие противоопухолевой активностью

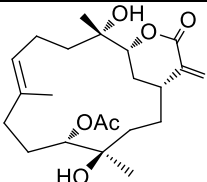
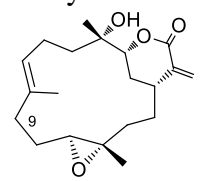
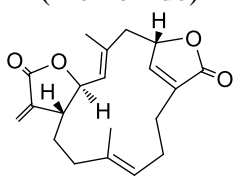
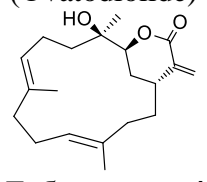
№	Химическая структура и название	Продуцент	Примечание	Лит.
1	 11-Ацетилсинуфлексол 1 (11-Acetylsinuflexolid)	<i>Sinularia flexibilis</i>	HeLa ($IC_{50}=9.5$ мкг/мл), HEp-2 ($IC_{50}=11.3$ мкг/мл), MCF-7 ($IC_{50}=17.8$ мкг/мл), MDA-MB-231 ($IC_{50}=15.7$ мкг/мл).	2
2	 Флексибилид 2 (Flexibilide)	<i>Sinularia flexibilis</i>	Ингибирование IRE1-XBP1 сигнального каскада ($IC_{50}=4.10$ мкг/мл).	3
3	 Оватодиолид 3 (Ovatodiolide)	<i>Anisomeles indica</i>		4
4	 Лобокрассин 4 (Lobocrassin B)	<i>Lobophytum crassum</i>	CL1-5 ($IC_{50}=4.4\pm 2.3$ μ M), H520 ($IC_{50}=3.9\pm 1.7$ μ M), Molt 4 ($IC_{50}=3.3$ μ M), K562 ($IC_{50}=2.3$ μ M), U937 ($IC_{50}=5.2$ μ M), Sup-T1 ($IC_{50}=6.2$ μ M).	5

Таблица 1. (продолжение)

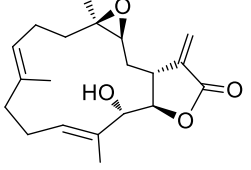
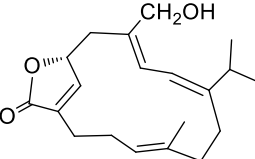
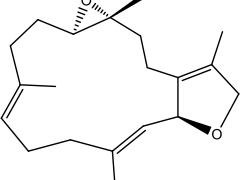
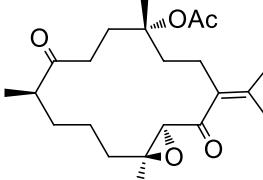
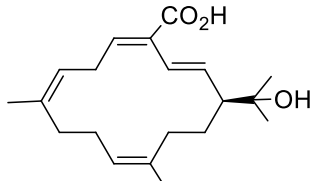
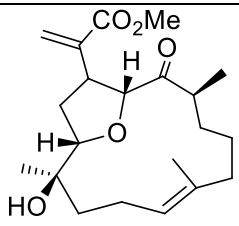
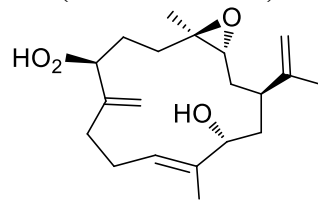
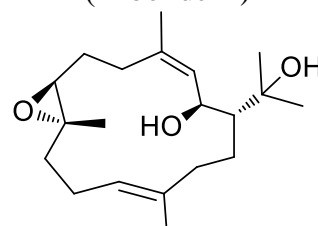
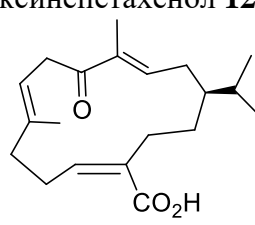
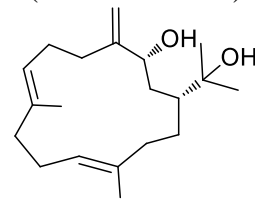
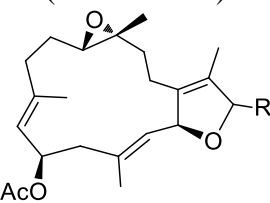
№	Химическая структура и название	Продуцент	Примечание	Лит.
5	 <p>13-Ацетокси-саркокрассоколид 5 13-(Acetoxysarcocrassocolide)</p>	<i>Lobophytum crassum</i>	Molt 4 (IC ₅₀ =3.3 μM), K562 (IC ₅₀ =1.2 μM), U937 (IC ₅₀ =7.1 μM), Sup-T1 (IC ₅₀ =1.5 μM).	6
6	 <p>Эренбергол 6 (Ehrenbergol D)</p>	<i>Sarcophyton ehrenbergi</i>	P-388 (IC ₅₀ =2.0 μM).	7
7	 <p>(+)-Изосаркофитоксид 7 (+)-Isosarcophytoxide)</p>	<i>Sarcophyton mililatensis</i>	HL-60 (IC ₅₀ =0.78 ±0.21 μM), A-549 (IC ₅₀ =1.26±0.80 μM).	8
8	 <p>Чандонанон А 8 (Chandonanones-A)</p>	<i>Chandonanthus hirtellus</i>	DU145 (IC ₅₀ =43.7±0.1 μM), PC3 (IC ₅₀ =24.3±1.0 μM), A549 (IC ₅₀ =31.1±0.7 μM), PC12 (IC ₅₀ =24.5±1.1 μM), NCI-H292 (IC ₅₀ =21.4±0.5 μM), NCI-H1299 (IC ₅₀ =17.2±0.6 μM), A172 (IC ₅₀ =23.1±0.9 μM).	9
9	 <p>(-)-(1S)-15-Гидрокси-18-карбоксембрен 9</p>	<i>Euphorbia pekinensis</i>	BGC823 (IC ₅₀ =54.8 μM), A549 (IC ₅₀ =90.2 μM), HT-29 (IC ₅₀ =110.7 μM), MCF-7 (IC ₅₀ =87.9 μM), Hela (IC ₅₀ =35.3±3.6 μM), PC-3 (IC ₅₀ =53.9±6.2 μM), HT1080 (IC ₅₀ =37.3±2.0 μM), A375-S2 (IC ₅₀ =28.7±3.8 μM), MDA231 (IC ₅₀ =43.5±5.1 μM).	10, 11

Таблица 1. (окончание)

№	Химическая структура и название	Продуцент	Примечание	Лит.
10	 <p>Ринтоксолан-А 10 (Pintoxolanes A)</p>	<i>Eunicea pinta</i>	MCF7 (GI ₅₀ =43.5 μM), NCI-H460 (GI ₅₀ =50.5 μM), SF-268 (GI ₅₀ =39.4 μM).	12
11	 <p>Арболид А 11 (Arbolide A)</p>	<i>Sinularia arborea</i>	Не обладает цитотоксическим действием в отношении клеток линий K562, MOLT-4, HTC-116, DLD-1, T-47D, MDA-MB-231, MCF-7 в концентрации ниже 20 мкг/мл.	13
12	 <p>2β-гидрокси-7β,8α-эпоксинепетахенол 12</p>	<i>Nephthea columnaris</i>	Не обладает цитотоксическим действием в отношении клеток линий MOLT-4, SUP-T1, U-937, DLD-1, LNCaP и MCF7 в концентрации ниже 20 мкг/мл.	14
13	 <p>Дехеисулатин N 13 (Deheiculatin N)</p>	<i>Macaranga pustulata</i>	Не обладает цитотоксическим действием в отношении клеток линий NE1, CNE2 и HCT 116 в концентрации ниже 20 мкг/мл.	15
14	 <p>Лабдинин N 14 (Labdinin N)</p>	<i>Croton laui</i>	Не обладает цитотоксическим действием в отношении клеток линий MCF-7 и Hela в концентрации ниже 50 мкг/мл.	16
15	 <p>Саркофитоноксид А (R=H) 15, В (R=OH) 16 (Sarcophytonoxide A, B)</p>	<i>Sarcophyton ehrenbergi</i>	Не обладают цитотоксическим действием в отношении клеток линии A2780 в концентрации ниже 25 мкг/мл.	17

Для некоторых цебраноидов с ненасыщенным лактоновым циклом характерны свойства аллергена. Несмотря на это, цебраноиды, включающие в свою структуру указанный фрагмент, демонстрируют значительную противовоспалительную активность (таблица 2). Так, метаболиты **17-21** на модели окислительного стресса в клетках линии RAW 264.7, вызванного полисахаридом, ингибируют экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и циклооксигеназы 2 (COX-2) (примеры 1-5). В ряду этих соединений привлекает внимание синулацебранолид А **20**, подавляющий экспрессию iNOS без влияния на уровень COX-2. Эпоксисодержащий цебраноид (+)-саркофин **21** является ингибитором экспрессии COX-2 и по экспрессии iNOS превосходит аспирин. Ацетат 11-эпи-синулариоида **17** по результатам исследования *in vivo* рассматривается в качестве потенциального терапевтического агента при лечении ревматоидного артрита.

Макроциклический дитерпеноид **22**, выделенный из смолы ладанного смолы дерева *Boswellia carterii* Birdw, а также вторичные метаболиты мягких кораллов **23** и **24** снижают уровень продукции монооксида азота (NO) в ЛПС-стимулированных мышинных макрофагах линии RAW 264.7 (примеры 6-8). При этом наиболее сильное ингибирующее действие среди соединений **22-24** оказывает растительный метаболит **22** с менее окисленным цебрановым скелетом. Для дитерпеновых лактонов **25** и **26** выявлено значительное ингибирование экспрессии провоспалительного цитокина TNF- α (примеры 9 и 10).

Лобофиолид А **27** и лобокрастин В **28** *in vitro* ингибируют продукцию интерлейкина 12 (IL-12), NO и TNF- α дендритными клетками мышей, обработанными липосахаридом (примеры 11 и 12). Цебрановый дитерпеноид **28** рассматривается как перспективное соединение в лечении заболеваний, связанных с нарушением функционирования иммунной системы.

На примере цебраноида **29** с фрагментом α,β -ненасыщенного γ -бутиралактона, способного выступать как акцептор Михаэля для сульфгидрильных остатков аминокислот различных ферментов, можно наглядно проследить влияние стереохимии соединения на активность (пример 13). Так, эпимер соединения по атому углерода C-5 в отличие от **29** не проявляет противовоспалительного действия на клетках первичной микроглии мышей, активированных липосахаридом. Авторы работы отмечают, что различие активности эпимеров коррелирует с наличием или отсутствием ковалентных взаимодействий агента с белком - мишенью, которые обеспечиваются специфическими нековалентными взаимодействиями функциональной группы в активном сайте биологической мишени [29].

Новый цембраноид **30** и ранее известный **31** исследовали на ингибирующее действие на продукцию супероксидного аниона (O_2^-) и эластазы в человеческих нейтрофилах, обработанных трипептидом fMet-Leu-Phe и цитохалазином В (примеры 14 и 15). Последний из них, с фрагментом дигидрооксепинона, в меньшей степени, относительно первого, снижает высвобождение нейтрофилами эластазы и не влияет на уровень O_2^- .

По результатам *in vivo* и *in vitro* исследований оватодиолид **32** представлен как соединение - лидер в создании противоастматического препарата (пример 16). В модели овальбумин-индуцированной респираторной аллергии у мышей он снижал уровень Т-хелперов (T_H2) и интерлейкинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-33).

Бис-абео дитерпеноид цембранового ряда **33** (метаболит моллюска *Chicoreus ramosus*) ингибирует липоксигеназу в меньшей концентрации, чем салицилат натрия ($IC_{50}=1.70$ мг/мл) и ибупрофен ($IC_{50}=0.90$ мг/мл) (пример 17). Дополнительно выявлено, что соединение обладает антиоксидантной активностью (инактивирует DPPH- и ABTS-радикалы) [33].

Таблица 2. Противовоспалительная активность цембраноидов.

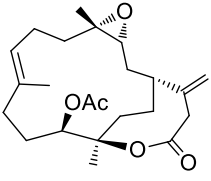
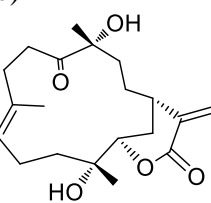
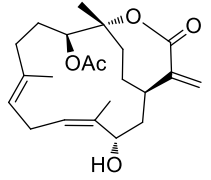
№	Химическая структура и название	Продуцент	Примечание	Лит.
1	 Ацетат синулариолид 17 (11- <i>epi</i> -Sinulariolide acetate)	<i>Sinularia querciformis</i>	Ингибирует экспрессию iNOS и COX-2 до уровня $39.89 \pm 5.64\%$ и $65.93 \pm 4.22\%$ соответственно относительно контроля в концентрации $25 \mu\text{M}$.	18
2	 Флексибилин D 18 (Flexibilin D)	<i>Sinularia flexibilis</i>	Ингибирует экспрессию iNOS и COX-2 до уровня $19.27 \pm 2.72\%$ и $30.08\% \pm 9.07\%$ соответственно относительно контроля в концентрации $20 \mu\text{M}$.	19
3	 Изосинулафлексиолид K 19 (Isosinulaflexiolide K)	<i>Sinularia flexibilis</i>	Ингибирует экспрессию iNOS и COX-2 до уровня $30.9 \pm 4.1\%$ и $47.1 \pm 3.8\%$, соответственно относительно контроля в концентрации $10 \mu\text{M}$.	20

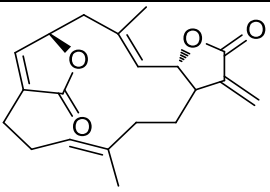
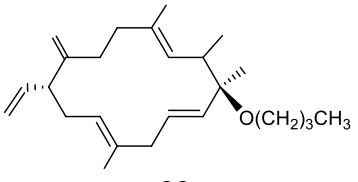
Таблица 2. (продолжение)

№	Химическая структура и название	Продуцент	Примечание	Лит.
4	<p>Синулацембранолид А 20 (Sinulacembranolide A)</p>	<i>Sinularia gaweli</i>	Ингибирует экспрессию iNOS до уровня $8.55\% \pm 3.32\%$, относительно контроля в концентрации $10 \mu\text{M}$.	21
5	<p>(+)-Саркофин 21 (+)-Sarcophine</p>	<i>Sarcophyton stellatum</i> .	Ингибирует экспрессию iNOS и COX-2 в концентрации $25\text{--}100 \mu\text{M}$.	22
6	<p>22</p>	<i>Boswellia carterii</i>	Ингибирует продукцию NO $\text{IC}_{50} = 1.32 \mu\text{M}$.	23
7	<p>Локрассумин G 23 (Locrassumin G)</p>	<i>Lobophytum crassum</i>	Ингибирует продукцию NO $\text{IC}_{50} = 13 \pm 2 \mu\text{M}$.	24
8	<p>Саркофитонолид О 24 (Sarcophytonolide O)</p>	<i>Lobophytum crassum</i> и <i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Ингибирует продукцию NO $\text{IC}_{50} = 24 \pm 2 \mu\text{M}$.	24
9	<p>Синулафлексиолид О 25 (Sinulaflexiolide O)</p>	<i>Sinularia flexibilis</i>	Ингибирует продукцию NO (53.90%) и TNF- α (16.50%) относительно контроля в концентрации $25 \mu\text{M}$.	25

Таблица 2. (продолжение)

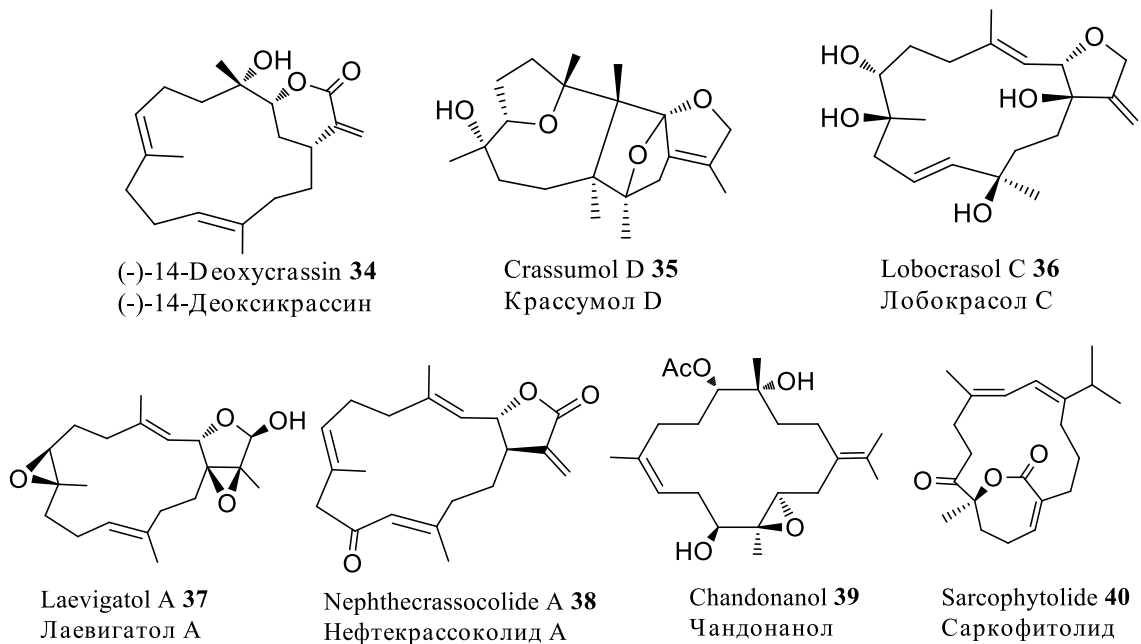
№	Химическая структура и название	Продуцент	Примечание	Лит.
10	<p>Скутеллариоидолид А 26 (Scutellarioidolide A)</p>	<i>Plectranthus scutellarioides</i>	Ингибирует продукцию TNF- α IC ₅₀ =50.3 \pm 1.7 μ M.	26
11	<p>Лобофиолид А 27 (Lobophylide A)</p>	<i>Lobophytum crassum</i>	Ингибирует продукцию NO (93.5 \pm 6.5%) и повышение уровня IL-12 (93.4 \pm 0.5%) относительно контроля в концентрации 50 μ M.	27
12	<p>Лобокрассин В 28 (Lobocrassin B)</p>	<i>Lobophytum crassum</i>	Ингибирует продукцию TNF- α IC ₅₀ =39 μ M.	28
13	<p>Синулептолид 29 (Sinuleptolide)</p>	<i>Sinularia kavarrattiensis</i>	IL-1 β (IC ₅₀ =0.5 мкг/мл), IL-6 (IC ₅₀ =2.2 мкг/мл), IL-8 (IC ₅₀ =2.3 мкг/мл), IL-18 (IC ₅₀ =2.9 мкг/мл), TNF- α (IC ₅₀ =1.7 мкг/мл), IL-4 (IC ₅₀ =0.5 мкг/мл), IL-10 (IC ₅₀ =0.5 мкг/мл).	29
14	<p>Флексибилин В 30 (Flexibilin B)</p>	<i>Sinularia flexibilis</i>	Ингибирует продукцию O ²⁻ (22.03 \pm 3.88 %) и повышение уровня эластазы (45.76 \pm 2.92%) относительно контроля в концентрации 10 μ M.	30
15	<p>Эмблид 31 (Emblide)</p>	<i>Sarcophyton tortuosum</i>	Ингибирует повышение уровня эластазы (29.2 \pm 6.1%) относительно контроля в концентрации 10 μ M.	31

Таблица 2. (окончание)

№	Химическая структура и название	Продуцент	Примечание	Лит.
16	 Оватодиолид 32 (Ovatodiolide)	<i>Anisomeles indica</i>	Подавление аллергической астмы. Ингибитор 5-липоксигеназы (IC ₅₀ =0.76 мг/мл), DPPH (IC ₅₀ =0.26±0.02 мг/мл) и ABTS (IC ₅₀ =0.36±0.01 мг/мл).	32
17	 33	<i>Chicoreus ramosus</i>	Препарат сравнения - α-токоферол DPPH (IC ₅₀ =0.60±0.02 мг/мл), ABTS (IC ₅₀ = 0.73±0.02 мг/мл).	33

Цембраноиды обладают свойствами дефензивных агентов, что свидетельствует о возможности их участия в химической защите продуцента от поражения микроорганизмами, плесневыми грибами и личинками (рисунок 1). Так, (-)-14-деоксикрассин **34**, выделенный из мягких кораллов *Sinularia flexibilis*, проявляет антипаразитарное действие против личинок улитки *Bugula neritina* и рака *Balanus albicostatus* [34]. В работе [35] более трех десятков цембранных дитерпеноидов, выделенных из различных видов кораллов Вьетнамского моря, исследованы на антипротозойную и антималярийную активность. Наибольшую ингибирующую активность проявили крассумол D **35** (IC₅₀=0.61±0.01 μM) (в отношении *Trypanosoma brucei rhodesiense*) и лобокрасол С **36** (IC₅₀=0.17±0.05 μM) (в отношении *Leishmania donovani*), выделенные из *Lobophytum crassum*. Лаевигатол А **37** (из *L. laevigatum*) отличался селективностью в отношении *Plasmodium falciparum* (IC₅₀=3.02±0.50 μM). При этом следует отметить, что метаболит **37** значительно уступал по активности антималярийному агенту хлорохину (IC₅₀=0.004 μM). Фунгитоксичный потенциал рассматриваемого типа вторичных метаболитов демонстрирует нефтекрассоколид **38**, ингибирующий рост *Lagenidium thermophilum* (MIC=12.5 мкг/мл) [35]. Чандонанол **39** и саркофитолид **40** проявляли значительную антибактериальную активность в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* (100 мкг/мл), *Escherichia coli* (120 мкг/мл) и *Staphylococcus aureus Newman strain* (125 мкг/мл) соответственно [36].

Рисунок 1. Цембраноиды с антипаразитарной активностью.

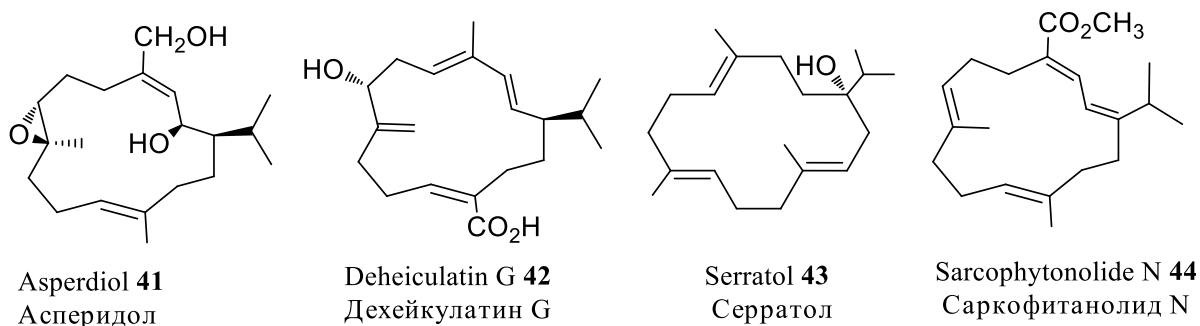


Исследование биологической активности цембранных дитерпенов некоторых морских губок и кораллов позволило найти соединения, оказывающие ингибирующее действие в отношении фермента ацетилхолинэстеразы. К таким соединениям относится метаболит кораллов *Eunicea sp.* аспердиол **41** ($IC_{50} = 0.358 \pm 0.130 \mu M$, для препарата сравнения галантамина $IC_{50} = 0.118 \pm 0.008 \mu M$) [39] (рисунок 2). Соединения с указанным типом действия рассматриваются как потенциальные терапевтические агенты в лечении нейродегенеративных заболеваний, включающих болезнь Альцгеймера и общую деменцию. В качестве перспективной биологической мишени в лечении указанных заболеваний рассматривается также фермент 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (11β -HSD1, кортизонредуктаза). Редкие 20-карбоксамещенные дитерпеноиды цембранового ряда - дехейкулатины выделены из растения *Macaranga deheiculata*. Установлено, что дехейкулатин G **42** селективно ингибирует человеческий фермент 11β -HSD1 в концентрации $10 \mu M$ [39]. Цембраноид серратол **43**, выделенный наряду с противовоспалительным метаболитом **22** из смолы растений рода *Boswellia*, помимо ингибирования активации транскрипции «каппа-би» (NF- κ B), проявляет свойства сильного агониста потенциал-зависимого рецепторного катионного канала (TRPV3), экспрессирующегося в частности в клетках мозга человека, и на два порядка превосходит аффинитет препарата сравнения тимола [39].

В работе [41] описаны цембраноиды, проявляющие свойства ингибитора протеиновой тирозинфосфатазы 1В (PTP1B) – биологической мишени в лечении диабета

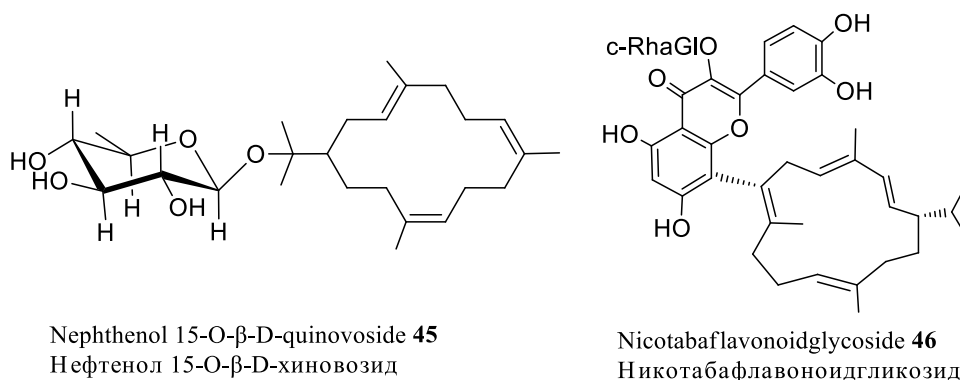
II-типа. В ряду исследованных соединений наиболее сильную ингибирующую активность проявил саркофитанолид N **44** ($IC_{50}=5.95 \mu M$).

Рисунок 2



Наличие в структуре сесмотреноидов гидроксильных групп обуславливает возможность существования их в природе в виде гликозидов (рисунок 3). Например, метаболит полужестяника *Asterothamnus central-asiaticus* **45** содержит в качестве сахарного остатка β-D-хинозид при атоме углерода C-5 [43]. Другой путь усложнения структуры сесмотреноидов включает их сочетание с природными соединениями других классов. Так, никотабафлавоноидгликозид **46**, выделенный из листьев *Nicotiana tabacum*, является первым примером гибридного соединения, включающего в структуру сесмотреноид и флавоноид [44].

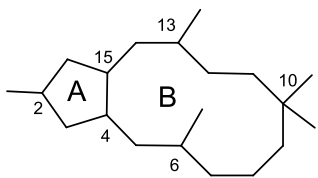
Рисунок 3



Таким образом, в настоящее время увеличение числа известных сесмотреноидов в большей степени связано с исследованиями химического состава беспозвоночных морских организмов. Помимо расширения, как числа высокоактивных соединений, так и спектра биологической активности, значительное внимание уделяется исследованиям механизма их действия на клеточном уровне. Все это позволяет рассматривать сесмотреноиды как перспективные соединения в поиске и разработке высокоэффективных селективных противоопухолевых, антибактериальных, противовоспалительных агентов и препаратов при лечении заболеваний центральной нервной системы.

Ятрофаны

Ятрофаны входят в число главных метаболитов растения рода *Euphorbia* (Молочай) и являются ключевым биогенетическим предшественником макроциклических



дитерпеноидов паралианового, пеплуанового и латиранового ряда. Соединения рассматриваемого типа имеют бициклическое строение с 5- и 12-членными аннелированными карбоциклами. Структурной особенностью этих соединений является *транс*-

сочленение циклов и наличие гидрокси(ацетокси) заместителей у атомов углерода C-4 или C-15. Также ятрофановый скелет - бицикло[10.3.0]пентадекан - характеризуется наличием пяти метильных групп при атомах углерода C-2, C-6, C-10, C-10 и C-13. Ятрофаны, как правило, полифункциональны и их структурное разнообразие, в основном, обусловлено различной степенью гидроксирования, ацилирования, окисления и местом локализации функциональных групп в остове.

Макроциклические дитерпеноиды рассматриваемого ряда обладают широким спектром биологической активности, среди которых наибольший интерес у исследователей вызывает свойство ингибиторов АТФ-зависимых транспортных белков, обуславливающих развитие множественной лекарственной устойчивости [45]. Наиболее известным из них является Р-гликопротеин (Р-gp), сверхэкспрессия которого вызывает резкое падение концентрации лекарственных препаратов в клетке за счет активного выведения их в межклеточную среду.

При этом возникновение устойчивости у клеток к одному препарату делает их невосприимчивыми к ряду других лекарственных средств.

Один из методов исследования ингибирования функциональной активности Р-gp заключается в определении степени накопления флуоресцентных красителей (например, родамина-123) резистентной линией клеток, обработанной изучаемым соединением. Так, для ятрофана **47** (в таблице 3, как правило, приведены наиболее активные в ряду исследованных соединений) показано свойство сильного ингибитора указанного транспортного белка в клеточной линии эпидермоидной карциномы человека с резистентностью к винкристину (КВv200) на уровне верапамила - препарата сравнения (таблица 3, пример 1). Эпоксивельвитшен **48** и эуфодендрофан К **49** по своему действию на функциональную активность Р-гликопротеина в резистентных опухолевых клетках человека и мыши превосходят препараты сравнения верапамил и дексерапамил, соответственно (примеры 2 и 3).

Другой метод оценки ингибирующего действия на P-gr включает определение IC_{50} *in vitro* на культурах клеток с сверхэкспрессией указанного белка известного химиотерапевтического препарата при его совместном введении с исследуемым веществом. Так, ятрофаны **50** и **51**, различающиеся заместителем при атоме С-5, в значительной степени уменьшали выведение доксорубина из опухолевых клеток (примеры 4 и 5). Установлено, что эфосорофан А **51** конкурирует с доксорубином за связывание с данным белком-транспортером, а соединение **50**, согласно молекулярному моделированию, связывается с P-gr подобно верапамилу. Аналогично соединениям **50** и **51**, никаейнин G **52** в нетоксической концентрации значительно увеличивает накопление доксорубина в резистентных к нему опухолевых клетках линии NCI-H460/R (пример 6).

Следует отметить, что структурной особенностью ятрофанов **47-52** является наличие 6,17-экзо-метиленовой двойной связи, которая, как отмечается в работе [47], обеспечивает проявление необходимой активности. Дитерпеноид **53**, содержащий 5,6-эндоциклическую двойную связь также относится к числу сильных модуляторов функциональной активности P-gr (пример 7). Тозилирование дитерпеноида **53** по гидроксильной группе при атоме углерода С-1 позволило повысить его активность (пример 8). Дополнительно, при изучении взаимосвязи структура-активность, отмечена важность насыщенной природы цикла А для проявления свойства ингибитора P-gr [51].

Ципариссины А **54** и В **55** относятся к числу умеренных ингибиторов P-gr и проявляют значительную дозозависимую цитотоксичность (пример 9). Последнее свойство приписывается наличию в их структуре карбонильной группы при атоме углерода С-9.

Ингибирование транспортных белков также является одним из перспективных подходов по преодолению устойчивости к противогрибковым препаратам. Среди ятрофанов выявлен ряд соединений, являющихся эффективными ингибиторами функциональной активности CaCdr1p и CaMdr1p - главных транспортных белков диплоидного грибка *Candida albicans* (примеры 10-14). Для оценки эффекта комбинаторного действия противогрибкового препарата (в приведенных примерах он представлен флуконазолом) с исследуемым соединением часто используется фракционный индекс ингибирования (FIX). Последний равен сумме отношения величины MIC (минимальной ингибирующей концентрации) препарата в композиции к MIC монопрепарата и отношения величины MIC изучаемого соединения в сочетании с противогрибковым препаратом к MIC монопрепарата. Значение коэффициента FIX ниже 0.5 трактуется как синергизм противогрибкового препарата с изучаемым соединением.

При изучении взаимосвязи структура-активность в ятрофанах показано, что природа заместителей определяет конформационные характеристики макроциклов и тем самым их свойства модуляторов CaMdr1p и CaCdr1p [53-55].

Таблица 3. Ингибиторы АТФ-зависимых транспортных белков.

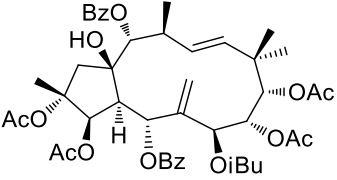
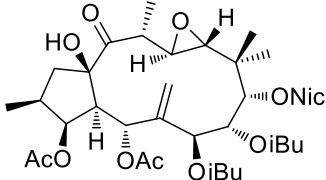
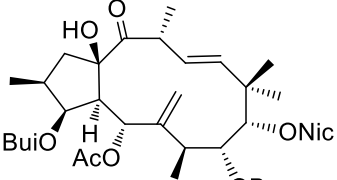
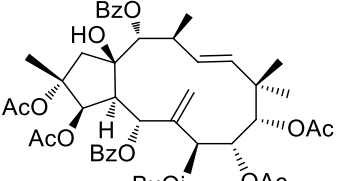
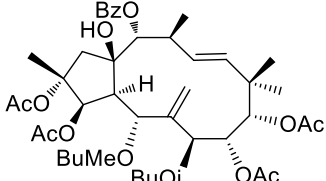
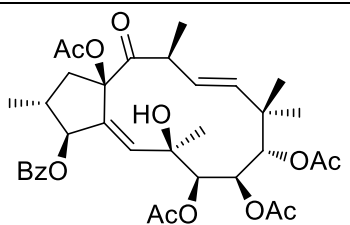
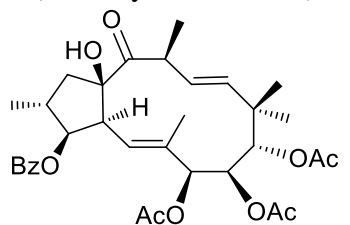
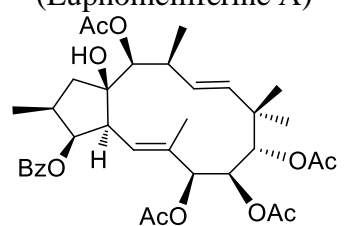
№	Химическая структура и название	Продуцент	Ингибируемый транспортный белок, примечание	Лит.
1	 <p style="text-align: center;">47</p>	<i>Euphorbia sororia</i>	P-гр, в концентрации 10 μM увеличивает накопление родамина-123 в клетках линии KBv200/R на уровне верапамила (10 μM).	45
2	 <p style="text-align: center;">Эпоксивельвитшен 48 (Ерохуwelwitschene)</p>	<i>Euphorbia welwitschii</i>	P-гр, в концентрации 20 μM увеличивает накопление родамина-123 в клетках линии NCI-H460/R и DLD1-TxR, в 2 раза превосходит препарат сравнения - верапамил (20 μM).	46
3	 <p style="text-align: center;">Эуфодендрофан К 49 (Euphodendrophane K)</p>	<i>Euphorbia dendroides</i>	P-гр, в концентрации 10 μM увеличивает накопление родамина-123 в клетках линии L5178Y/R, в 2-4 раза превосходит препарат сравнения-дексерапамил.	47
4	 <p style="text-align: center;">S2 50</p>	<i>E. sororia</i>	P-гр, в концентрации 10 μM уменьшает 61-315 раз IC_{50} доксорубина, паклитокселя и винорелбина в клетках линии KBv200 и MCF-7/ADR и превосходит в 3-6 раза верапамил.	48
5	 <p style="text-align: center;">Эуфосорофан А 51 (Euphosorphane A)</p>	<i>Euphorbia sororia</i>	P-гр, в концентрации 10 μM уменьшает в 37 раз IC_{50} доксорубина в клетках линии MCF-7/ADR и превосходит верапамил в 4 раза.	49

Таблица 3. (продолжение)

№	Химическая структура и название	Продуцент	Ингибируемый транспортный белок, примечание	Лит.
6	<p>Никаейнин G 52 (Nicaeinin G)</p>	<i>Euphorbia nicaeensis</i>	P-гр, в концентрации 10 μM уменьшает в 29-95 раз IC_{50} доксорубина в клетках линии NCI-H460/R и превосходит дексверапамил в 2 раза.	50
7	<p>53</p>	<i>Pedilanthus tithymaloides</i>	P-гр, в концентрации 200 μM уменьшает в 36-61 раз IC_{50} доксорубина в клетках линий HepG2/ADR и MCF-7/ADR и превосходит дексверапамил в 6 раз.	51
8	<p>54</p>		P-гр, в концентрации 200 μM уменьшает в 55-70 раз IC_{50} доксорубина в клетках линий HepG2/ADR и MCF-7/ADR и превосходит дексверапамил в 7-9 раз.	51
9	<p>55 R=H, R¹=Ac Ципариссин A 56 (Cyparissins A и B) R=Ac, R¹=H Ципариссин B</p>	<i>Euphorbia cyparissias</i>	P-гр, IC_{50} =8.55 \pm 3.21 и 8.72 \pm 3.45 μM соответственно, препарат сравнения циклоспорин (IC_{50} =3.37 \pm 1.39 μM).	52
10	<p>57</p>	<i>Euphorbia dendroides</i>	CaCdr1p, на 92% ингибирует выведение нильского красного из клеток линии AD-CDR1, MIC_{80} =416 \pm 49 μM .	53
11	<p>58</p>	<i>Euphorbia semiperfoliata</i>	CaMdr1p, на 74% ингибирует выведение нильского красного из клеток линии AD-MDR1, MIC_{80} =679 \pm 70 μM .	53

Таблица 3. (окончание)

№	Химическая структура и название	Продуцент	Ингибируемый транспортный белок, примечание	Лит.
12	 <p>Диацетилсеррулатин В 59 (Deacetylerrullatin B)</p>	<i>Euphorbia squamosa</i>	CaCdr1p, при сочетании с флуконазолом индекс FIC = 0.03 в отношении <i>Candida albicans</i> AD-CDR1.	54
13	 <p>Эуфомеллиферин А 60 (Euphomelliferine A)</p>	<i>Euphorbia mellifera</i> Ait	CaMdr1p, уменьшает в 13 раз MIC ₈₀ флуконазола к клеткам <i>Candida albicans</i> AD-MDR1, при сочетании с флуконазолом индекс FIC = 0.071 в отношении <i>Candida albicans</i> CaMdr1p.	55
14	 <p>Эуфомеллиферин В 61 (Euphomelliferene B)</p>	то же	то же	55

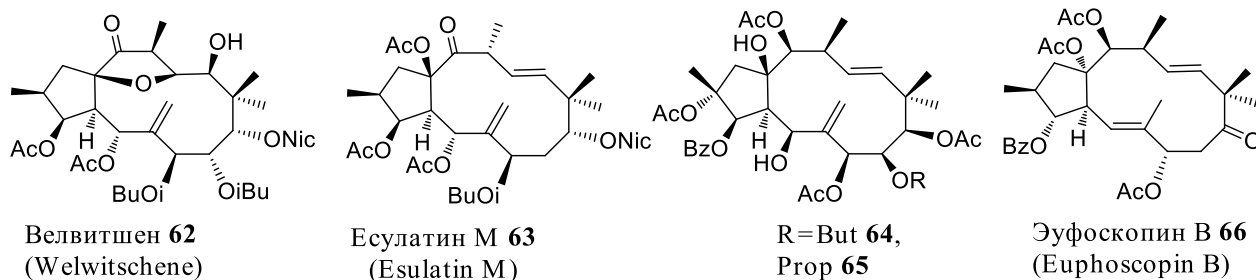
Ятрофаны велвитшен **62** и эсулатин М **63** обладают антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток желудочной и панкреатитной карциномы [56] (рисунок 4). Цитотоксическая концентрация (IC₅₀) для клеток EPG85-257RDB и EPP85-181RDB более активного соединения **63** составила 3.6 и 1.8 μ M соответственно, что превышало эффект этопозиды и цис-платина. Критерий RR, определенный по формуле $RR = IC_{50}(\text{МЛУ-клетки}) / IC_{50}(\text{родительская клеточная линия})$, имел значение 0.1-0.2. Это указывает на высокую цитотоксичность соединений в отношении резистентных опухолевых клеток. Изучение механизма действия показало, что ятрофаны **62**, **63** индуцируют апоптоз опухолевых клеток путем активации каспаз (для **63** – активация каспазы 3) [46]. Макроцикланы **62**, **63** в резистентных опухолевых клетках человека ингибировали функциональную активность Р-гликопротеина на уровне эпоксивеллитшена **48**.

Ятрофан-6(17),11E-диены **64** и **65** проявили антипролиферативное действие в отношении клеточных линий рака яичников (IC₅₀ 38.81-42.59 μ M (OVCAR-3) и 36.48-

46.27 μM (Саов-4)) [57]. Выявленный для них апоптотический механизм действия, по предположению авторов, опосредован через генерацию активных форм кислорода [58].

Для эуфоскопина В **66** установлена умеренная цитотоксичность к линиям клеток рака молочной железы (NCI-H460, IC_{50} =33.0 μM) и рака груди (MCF-7, IC_{50} =29.7 μM) [59].

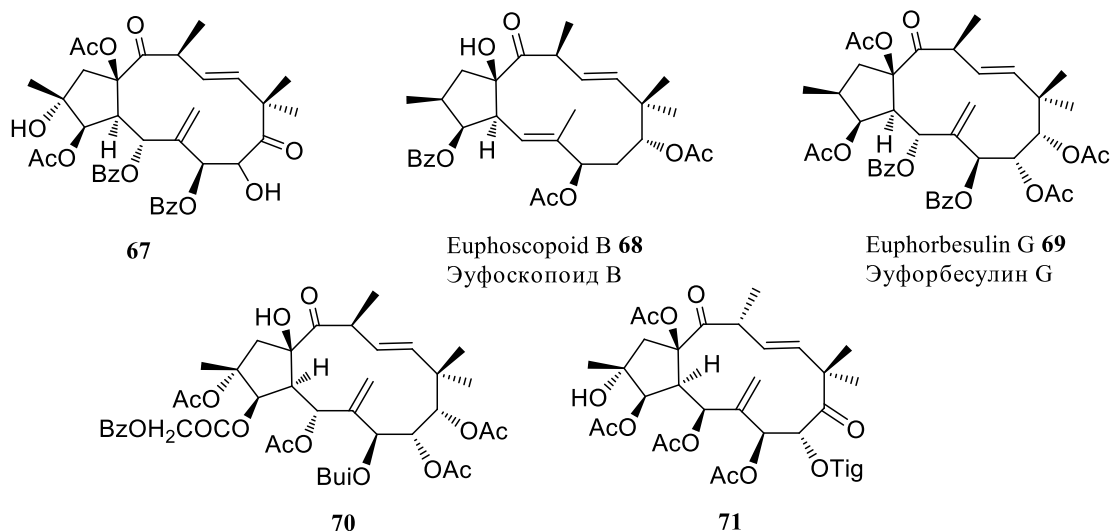
Рисунок 4



Согласно ряду исследований ятрофаны могут выполнять роль химической защиты продуцента. Так, дитерпеноид **67**, выделенный из экстракта корня *E. Himalayensis*, проявляет фитотоксичность в отношении овсяницы тростниковой (*Festuca arundinacea*) и красной (*F. rubra*) [60] (рисунок 5). Эуфоскопид В **68**, продуцируемый *E. helioscopia*, обладает антифидантной активностью против опасного вредителя сельскохозяйственных культур - совки хлопковой (*Helicoverpa Armigera*) и его EC_{50} составила 2.05 ± 0.11 мкг/см² [61]. Для последнего соединения также описана умеренная цитотоксичность в отношении клеток линий NCI-H1975, HepG2 и MCF-7 (IC_{50} =30.23-34.12 μM). В ряду шестнадцати новых дитерпеноидов, выделенных из ветвей *E. esula*, эуфорбесулин G **69** обратил на себя внимание как высокоактивный антималярийный агент против хлорохин-резистентного паразита - *Plasmodium falciparum* (IC_{50} = 0.12 ± 0.04 μM) [62].

Ятрофаны **70** и **71**, в ряду исследованных метаболитов растений *Euphorbia amygdaloides ssp. semiperfoliata* и *E. dendroides*, проявили наиболее высокую антивирусную активность в отношении вируса чикунгунья (СНІKV), не имеющего в настоящее время препаратов для лечения [63, 64]. При этом ятрофановый эфир **70** (IC_{50} = 5.5 ± 1.7 μM) на порядок менее активен, чем дитерпеноид **71** (IC_{50} = 0.76 ± 0.14 μM). Установлено, что эти соединения также проявляют противовирусную активность в отношении вирусов иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (для ятрофана **71** IC_{50} =0.34 и 0.043 μM соответственно). Эти результаты подтверждают ранее предложенную гипотезу о том, что механизм действия в отношении СНІKV вируса может быть связан с программируемой клеточной смертью [63].

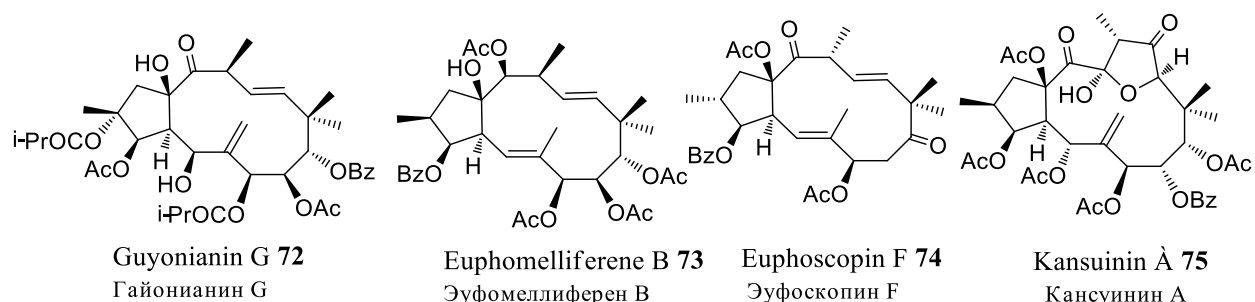
Рисунок 5



В работах [65, 66] изучены электрофизиологические свойства большой группы ятрофанов, выделенных из различных видов молочая (*Euphorbia dulcis*, *tauriniensis*, *guyoniana*, *mongolica*, *serrulata* и *salicifolia*). В качестве эффективных блокаторов GIRK каналов (G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления) представлены гайонианин G **72** ($70 \pm 4\%$ при концентрации $10 \mu\text{M}$) и эуфомеллиферен В **73** ($94.2 \pm 2.4\%$ при концентрации $10 \mu\text{M}$) (рисунок 6).

Эуфоскопин F **74** оказывает умеренное ингибирующее действие на продукцию NO в мышинных макрофагах линии BV-2, индуцированных полисахаридом; его IC_{50} составило $25.5 \pm 2.6 \mu\text{M}$ (препарат сравнения метилизотиомочевина-S сульфат, $\text{IC}_{50} = 6.3 \pm 0.4 \mu\text{M}$) [67]. Кансуинин A **75** с фрагментом дигидрофуран-3(2H)-она снижал уровень монооксида азота в мышинных клетках линии RAW 264.7 в ответ на обработку их липосахаридом в значительно большей степени, чем препарат сравнения, **75** - $\text{IC}_{50} = 2.9 \mu\text{M}$ (аминогуанидин $\text{IC}_{50} = 18.7 \mu\text{M}$) [68].

Рисунок 6

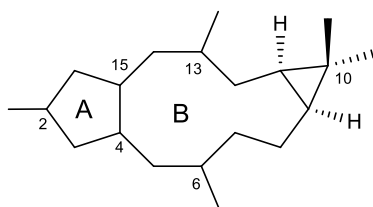


Подводя итог обсуждению рассмотренных работ можно сделать вывод, что в качестве наиболее перспективного направления практического использования ятрофанов

является получение на их основе агентов для преодоления множественной лекарственной устойчивости через ингибирование активности АТФ-зависимых транспортных белков. Установленные некоторые зависимости между структурой и активностью ятрофанов, а также обнаруженные новые продуценты, содержащие целевые соединения в относительно большом количестве, позволяют проводить в этом направлении рациональный поиск решения по преодолению P-gr опосредованного фенотипа множественной лекарственной устойчивости.

Латираны

Латираны, имеют трициклическое строение с 5-, 11- и 3-членными аннелированными карбоциклами и являются продуктами биотрансформаций ятрофанов, включающих



циклизацию по атомам углерода С-9 и С-11, протекающую с образованием циклопропанового кольца; протоны при указанных атомах углерода имеют α -конфигурацию.

Подобно ятрофанам, природные латираны представляют собой полиокисленные макроциклические дитерпеноиды, многие из которых содержат гидроксильные, ацильные и полиэфирные группы при атомах углерода С-3, С-5 и С-15. Макроциклические дитерпеноиды с латирановым остовом, наряду с выше рассмотренными биосинтетическими предшественниками ятрофанами, признаны в качестве мощных модуляторов Р-гликопротеина [69]. В работе [70] описан йолкинол D **76** (таблица 4). Полученные эфиры по атому С-3 с электронодонорным заместителем, **77** и **78**, сохраняют фармакологический эффект исходного соединения, дополнительно проявляют свойства модулятора функциональной активности Р-gr (табл. 4, примеры 2 и 3). При этом они обладали большей цитотоксичностью по сравнению с эффектом соединения **76**.

Пискаториор А **79** со свободной гидроксильной группой при С-3 аналогично латирану **76** проявляет синергетический эффект с доксорубицином по механизму, не включающему влияние на функциональную активность Р-gr (пример 4). Латиран **80** с эпоксидным циклом и бензоилокси-группой при атоме С-3 является сильным ингибитором Р-gr и по степени накопления родамина-123 в резистентных клетках линии MCF-7 превосходит препарат сравнения в несколько раз (пример 5). Также для него показан значительный синергетический эффект с доксорубицином. При исследовании его влияния на АТФ-активность Р-gr установлено, что механизм его действия опосредован через конкурентное связывание с указанным транспортным белком.

Сопоставление структур и активности природного макроциклического дитерпеноида эуфорбиа фактора L3 **81** и синтетического производного **82**, позволяет предположить значительное влияние свободной гидроксильной группы при атоме С-15 и эфирного заместителя при атоме С-5 на величину ингибирования Р-gr (примеры 6 и 7). Изучение механизма действия дитерпеноида **82**, с использованием молекулярного моделирования, показало, что он не только связывается с трансмембранным доменом Р-гликопротеина, но и ингибирует АТФ-гидролиз.

Эуфорбиа фактор L1 **83** и макрорилатирон В **84** оказывают значительное влияние на накопление химиотерапевтических агентов в резистентных опухолевых линиях клеток эритролейкоза и эпителия полости рта соответственно (примеры 8 и 9). Для латирана **83** показано, что он не влияет на уровень экспрессии генов ABCB1.

Латиран **85**, с фрагментом коричной кислоты, в нетоксической дозе препятствует выведению паклитакселя из клеток линии Сасо-2, с повышенной экспрессией белков семейства Р-gr, на уровне верапамила (пример 10). Макроциклический дитерпеноид латилагасцен В **86**, отличающийся от последнего заместителем при С-2, рассматривается как соединение-лидер для получения веществ, сочетающих низкую цитотоксичность и высокую ингибирующую активность Р-gr (пример 11) [69, 79]. Так, О-алкилированием гидроксиметильной группы в **86** получены более сильные ингибиторы транспортных белков - латилагасцены Н **87** и I **88**, первый из которых (с пропинилоксиметильной группой в положении С-2 и пропилоксигруппой в положении С-3) селективно подавляет функциональную активность CaCdr1p относительно CaMdr1p, а второй (с бутилоксиметильной группой в положении С-2 и бутилоксигруппой в положении С-3) проявляет обратную селективность (примеры 12 и 13) [55]. Такое различие авторы объясняют более высокой липофильностью соединения **88** ($\log P = 6.39$) по сравнению с соединением **87** ($\log P = 5.48$). Эпоксилатиран **89**, содержащий в структуре три свободные гидроксильные группы при атомах С-3, С-5 и С-15, выступает конкурентом нильского красного за связывание с Mdr1p, не оказывая при этом влияния на уровень последнего в клетках линии AD-CDR1 (пример 14) [80].

Таблица 4. Ингибиторы АТФ-зависимых транспортных белков

№	Химическая структура и название	Продуцент	Ингибируемый транспортный белок, примечание	Лит.
1	<p>Йолкинол D 76 (Jolkinol D)</p>	<i>Euphorbia piscatoria</i>	CI=0.26±0.05 с доксорубицином для клеток линии L5178/R, (IC ₅₀ =99.67±4.53 μM).	70
2	<p>Йолкиноат K 77 (Jolkinolate K)</p>		P-гр, в концентрации 20 μM увеличивает накопление родамина-123 в клетках линии L5178/R, превосходит верапамил (22 μM) в 5 раз, CI=0.30±0.04 с доксорубицином (IC ₅₀ =32.71±5.17 μM).	69
3	<p>Йолкиноат P 78 (Jolkinolate P)</p>		P-гр, в концентрации 20 μM увеличивает накопление родамина-123 в клетках линии L5178/R, превосходит верапамил (22 μM) в 1.6 раз, CI=0.09±0.03 с доксорубицином (IC ₅₀ =24.17±3.40 μM).	71
4	<p>Пискаториор A 79 (Piscatorior A)</p>	<i>Euphorbia piscatoria</i>	L5178Y/MDR CI=0.25±0.03 с доксорубицином для клеток линии L5178/R.	72
5	<p>Эпоксибоетиран M 80 (Eroxuboetirane M)</p>	<i>Euphorbia boetica</i>	Pgr, L5178Y/MDR при 20 μM FAR=80.6 (велепрамил при 22 μM: FAR=17.5) CI=0.27±0.02 с доксорубицином.	73
6	<p>Эуфорбия фактор L3 81 (Euphorbia Factor L3)</p>	<i>Euphorbia lathyris</i>	P-гр, в концентрации 10 μM уменьшает в 7 раз IC ₅₀ доксорубицина в клетках линии MCF-7/ADR и превосходит верапамил в 2.2 раз.	74

Таблица 4. (продолжение)

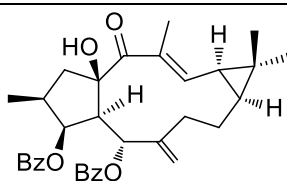
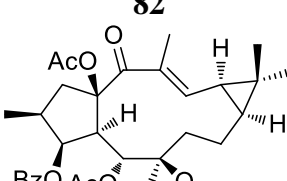
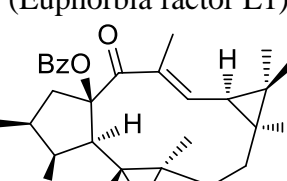
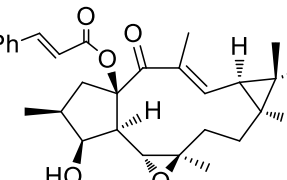
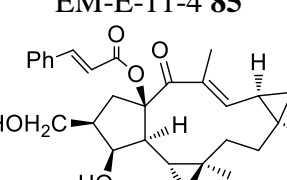
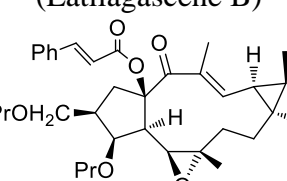
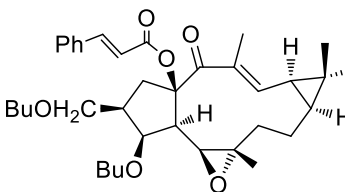
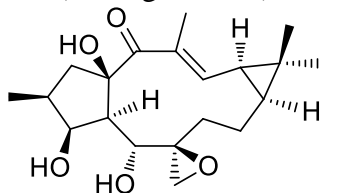
№	Химическая структура и название	Продуцент	Ингибируемый транспортный белок, примечание	Лит.
7	 82		P-gp, в концентрации 10 μM уменьшает в 34 раз IC_{50} доксорубина в клетках линии MCF-7/ADR и превосходит верапамил в 4.8 раз.	75
8	 83 Эуфорбия фактор L1 (Euphorbia factor L1)	<i>Euphorbia lathyris</i>	P-gp, в концентрации 5.0 μM увеличивает накопление винкристина и доксорубина в клетках линии 562/ADR в 5 и 4 раза соответственно.	76
9	 84 Макрорилатирон В (Macrorilathyrone B)	<i>Euphorbia macrorrhiza</i>	P-gp, в концентрации 10 μM увеличивает накопление родамина-123 и доксорубина в клетках линии KBv200 на уровне верапамила (10 μM); уменьшает в 44 раз IC_{50} винорелбина на уровне верапамила.	77
10	 85 EM-E-11-4	<i>Euphorbia micractina</i>	P-gp, в концентрации 10 μM увеличивает накопление паклитакселя в клетках линии Сасо-2 в 1.8 раз.	78
11	 86 Латилагасцен В (Latilagascene B)	<i>Euphorbia lagascae</i>	P-gp, в концентрации 10 μM увеличивает накопление родамина-123 ($\text{FAR}=1.53\pm 0.31$) и доксорубина в клетках линии LoVo/Dx, не проявляет синергетический эффект с последним.	79
12	 87 Латилагасцен Н (Latilagascene H)		CaCDr1p, на 87-95% ингибирует выведение нильского красного из клеток линии AD-CDR1, $\text{MIC}_{80}=302-341 \mu\text{M}$.	55

Таблица 4. (окончание)

№	Химическая структура и название	Продуцент	Ингибируемый транспортный белок, примечание	Лит.
13	 <p>Латилагасцен I 88 (Latilagascene I)</p>		CaMdr1p, на 87-95% ингибирует выведение нильского красного из клеток линии AD-MDR1, MIC ₈₀ = 300-350 μM.	55
14	 <p>Эпоксилатирол 89 (Epoxylathyrol)</p>		Mdr1p, на 85% ингибирует выведение нильского красного из клеток линии AD-MDR1, MIC ₈₀ = 2800±275 μM.	80

Молочай чины (*Euphorbia lathyris* L.) является богатым источником макроциклических дитерпеноидов типа латирана. Для многих из них выполнено исследование цитотоксичности к ряду опухолевых клеток человека. Так, для 5,6-эпоксилатирана **90** установлена умеренная цитотоксичность в отношении клеток линий глиомы C6 и рака груди MCF-7 (таблица 5, пример 1) [81]. Эуфорбия фактор L24 **91** с фрагментом аллилового спирта проявил высокое токсическое действие, превосходя цисплатин, в отношении опухолевых клеток линии MCF-7 (пример 2). Для его природного производного **92** с ацетильной группой при C-17, с помощью молекулярного моделирования продемонстрирована возможность проявления противоопухолевого действия по механизму, подобному действию таксола - через связывание с тубулином (пример 3).

Для латиранов с экзоциклической двойной связью C-6,17, выделенных из *Euphorbia lathyris*, изучено влияние структуры на активность; показана важность природы заместителей при C-3, C-5, C-7 и C-15 для цитотоксичности и селективности действия. Так, эуфорбия фактор L9 **93** с никотиноатным заместителем при C-7 препятствует делению опухолевых клеток линий A549, KB, MCF-7 на уровне паклитакселя, а по токсическому эффекту к резистентным клеткам KB-VIN превосходит его на три порядка (пример 4) [84]. Для латирана **94**, содержащего бензоатный заместитель в положении C-7, наблюдается избирательная цитотоксичность к клеткам линии KB-VIN (пример 5). Цитостатическое действие макроциклического дитерпеноида **93** связано с

индуцированием агрегации актиновых нитей и остановки клеточного цикла, а соединения **94** включает активацию апоптоза по митохондриальному пути. Латипан **95**, отличающийся наличием свободной гидроксильной группы при С-15, превосходит цисплатин по цитотоксичности в отношении опухолевых клеток линии MCF-7 (пример 6). Триол **96**, структурно подобный латипану **93**, в ряду исследованных опухолевых клеточных линий не оказал цитотоксического действия (пример 7) [87].

6(17)-Эпоксилатипановые дитерпены **97** и **98** с никотиноатным заместителем в положении С-3 ингибируют рост опухолевых клеток в микромолярной концентрации (примеры 8 и 9). Для бис-никотиноатного производного аеллинана **98** исследован механизм действия, включающий уменьшение митохондриального мембранового потенциала и активацию каспазы-6 [89].

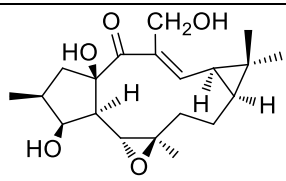
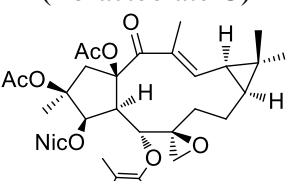
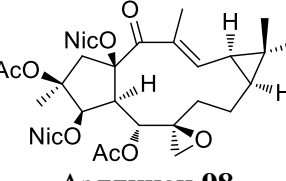
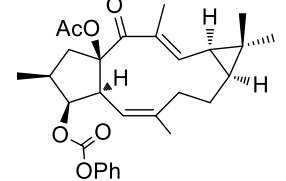
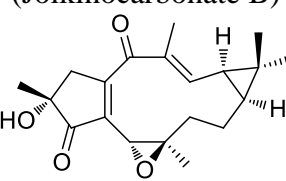
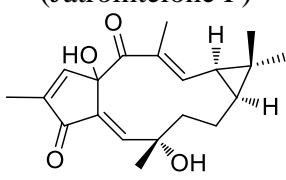
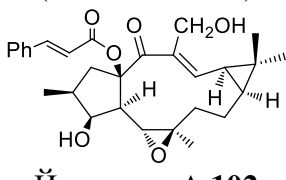
Модификация по гидроксильной группе при атоме С-3 йолкинола D **76**, позволила синтезировать сильные ингибиторы Р-gr и выявить соединения с высокой цитотоксичностью по отношению к резистентным опухолевым клеткам человека [90]. Например, йолкинокарбонат В **99** индуцирует апоптоз в клетках линии EPG85-257RNOV путем активации каспазы-3 (пример 10) [71].

Макроциклические латипановые дитерпеноиды **100** и **101** с фрагментом циклопентен-1-она отмечены как наиболее сильные ингибиторы тиоредоксинредуктазы (TrxR) (примеры 11 и 12). Соединения с указанным свойством рассматриваются в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. Другим примером перспективности латипанов в разработке противораковых агентов служит йолкинол А **102**, ингибирующий образование маммосфер в клетках линии MCF-7 в концентрации 10 μ M (пример 13).

Таблица 5. Цитостатические и цитотоксические вещества латиранового ряда.

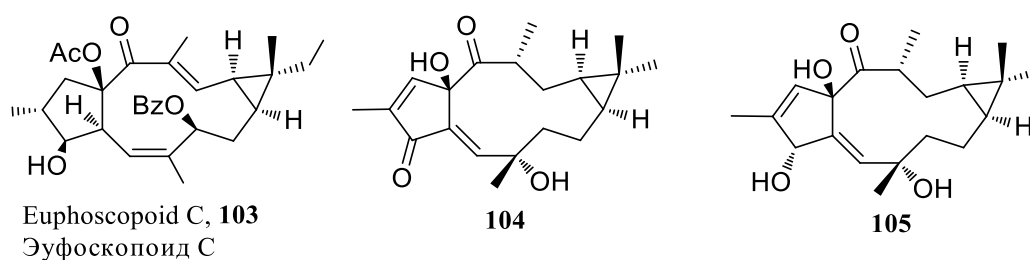
№	Химическая структура и название	Продуцент	Линии опухолевых клеток, примечания	Лит.
1	<p>Эуфорбия фактор L12 90 (Euphorbia factor L12)</p>	<i>Euphorbia lathyris</i>	C6 (IC ₅₀ =23.4±1.8 μM), MCF-7 (IC ₅₀ =12.4±0.3 μM) (Препарат сравнения таксол: C6 (IC ₅₀ =8.4±0.8 μM), MCF-7 (IC ₅₀ =6.8±1.7 μM).	81
2	<p>Эуфорбия фактор L24 91 (Euphorbia factor L24)</p>	то же	HCT116 (IC ₅₀ =6.44 μM), MCF-7 (IC ₅₀ =8.43 μM), 786-0 (IC ₅₀ =15.3 μM), HepG2 (IC ₅₀ =9.32 μM).	82
3	<p>Эуфорбия фактор L713283 92 (Euphorbia factor L713283)</p>	то же		83
4	<p>Эуфорбия фактор L9 93 (Euphorbia factor L9)</p>	то же	A549 (IC ₅₀ =6.7±0.5 μM), MDA-MB-231 (IC ₅₀ =21.9±1.3 μM), KB (IC ₅₀ =6.1±0.2 μM), KB-VIN (IC ₅₀ =5.7±0.1 μM), MCF-7 (IC ₅₀ =8.4±1.4 μM).	84
5	<p>Эуфорбия фактор L2 94 (Euphorbia factor L2)</p>	то же	A549 (IC ₅₀ >40 μM), MDA-MB-231 (IC ₅₀ >40 μM), KB (IC ₅₀ =33.2±7.7 μM), KB-VIN (IC ₅₀ =7.2±1.5 μM), MCF-7 (IC ₅₀ >40 μM).	84, 85
6	<p>Эуфорбия фактор L28 95 (Euphorbia factor L28)</p>	то же	MCF-7 (IC ₅₀ =9.43 μM), HepG2 (IC ₅₀ =13.22 μM).	86

Таблица 5. (окончание)

№	Химическая структура и название	Продуцент	Линии опухолевых клеток, примечания	Лит.
7	 <p>Эбрастеолат С 96 (Ebracteolate C)</p>	<i>Euphorbia ebracteolata</i>	В концентрации ниже 40 μM не токсичен для клеток линий HL-60, SMMC-7721, A-549, MCF-7 и SW480.	87
8	 <p>97</p>	<i>Euphorbia sogdiana</i>	Jurkat Т-лейкемия ($\text{IC}_{50}=4.1\pm 0.2 \mu\text{M}$), EJ-138 ($\text{IC}_{50}=29.9\pm 6.3 \mu\text{M}$).	88
9	 <p>Аэллинан 98 (Aellenane)</p>	<i>Euphorbia aellenii</i>	Саов-4 ($\text{IC}_{50}=45 \mu\text{M}$).	89
10	 <p>Йолкинокарбонат В 99 (Jolkinocarbonate B)</p>		EPG85-257P ($\text{IC}_{50}=6.24\pm 1.08 \mu\text{M}$), EPG85-257RNOV ($\text{IC}_{50}=5.55\pm 0.88 \mu\text{M}$), EPG85-257RDB ($\text{IC}_{50}=2.34\pm 0.67 \mu\text{M}$).	71
11	 <p>Ятроинтелон F 100 (Jatrintelone F)</p>	<i>Jatropha integerrima</i>	$\text{IC}_{50}=12.9\pm 0.8 \mu\text{M}$ (Препарат сравнения-куркумин, $\text{IC}_{50}=25.0\pm 2.2 \mu\text{M}$).	91
12	 <p>Ятроинтелон А 101 (Jatrintelone A)</p>	<i>Jatropha multifida</i>	$\text{IC}_{50}=23.4 \mu\text{M}$, (Куркумин, $\text{IC}_{50}=25.0\pm 2.2 \mu\text{M}$).	92
13	 <p>Йолкинол А 102 (Jolkinol A)</p>	<i>Euphorbia fischeriana</i>		93

Исучена антипаразитарная активность ряда латиранов. Эуфоскопид С **103**, выделенный из *E. helioscopia*, отнесен к ряду сильных антифидантов против хлопкового вредителя *Helicoverpa armigera* ($EC_{50}=4.034\pm 0.16$ мкг/см²) [61] (рисунок 7). Латиран **104** *in vitro* проявляет антималярийную активность в отношении штаммов *Plasmodium falciparum* D6 ($EC_{50}=7231$ мкг/мл) и W2 ($EC_{50}=7806$ мкг/мл) [94]. Макроциклический дитерпеноид **105**, отличающийся от последнего степенью окисления атома углерода С-3, менее активен в отношении штаммов плазмодия, но проявляет высокую антимикробную активность против широкого ряда микроорганизмов и антилейшманилезное действие в отношении *Leishmania donovani*.

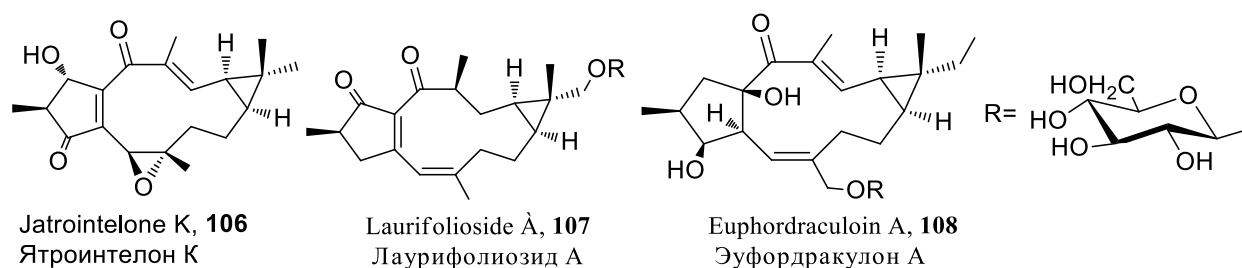
Рисунок 7



Для латирана йолкинола А **102** установлена значительная противовирусная активность против респираторного синцитиального вируса (RSV) с IC_{50} равному 10.0 мМ и индексом селективности восемь [95] (рисунок 8). Ятроинтелон К **106** отвечает за противовирусную активность экстракта растения *Sandwithia guyanensis* в отношении вируса Чикунгунья (CHIKV) ($IC_{50}=14$ мМ) [96].

Лаурифолиозид А **107** обладает противовирусной активностью в отношении гепатита В (HBV). Дитерпеноидный гликозид **107** подавляет экспрессию белка HBsAg ($IC_{50}=88.3$ мкг/мл в клетках линии HepG2 2.2.15) [97]. Также для него выявлены свойства модулятора рецепторно-опосредованного эндоцитоза через связывание с клатрином (CLTCL1) [98]. Гликозид **108**, выделенный из *E. Dracunculoides*, первый пример растительного латирана с сахарным остатком при атоме углерода С-17 [99].

Рисунок 8

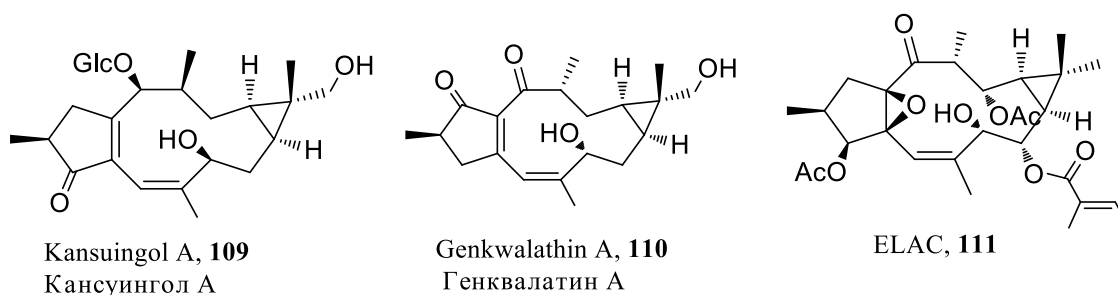


Гликозилированный по атому углерода С-14 латиран **109** ингибирует продукцию ИЛ-6 ($IC_{50}=2.96$ мМ) и цитокина TNF- α клетками НМС-1, обработанными 4 β -форбол-12-миристат-15-

ацетатом (РМА) и ионофором А23187 [100] (рисунок 9). Генквалатин А **110** оказывает умеренное ингибирующее действие на продукцию NO в мышечных макрофагах линии BV-2, индуцированное полисахаридом; его IC₅₀ составило 43.08±3.39.6 μM (препарат сравнения миноциклин, IC₅₀=21.28±0.48 μM) [101].

Латиран **111** рассматривается в качестве кандидата в создании лекарственного препарата, модулирующего нейрогенез. Для него *in vivo* и *in vitro* показано значительное увеличение пролиферации нервных прогениторных клеток через активацию протеинкиназы PKCβ [101].

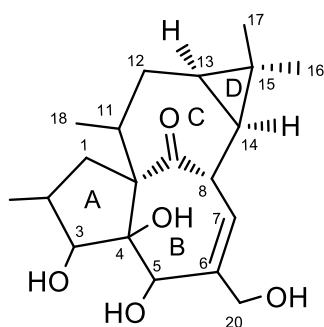
Рисунок 9



Таким образом, растения из рода Молочайные содержат различные по строению макроциклические дитерпеноиды латиранового ряда, число выделяемых соединений постоянно увеличивается. Помимо поиска в их ряду сильных Р-gp-ингибиторов и противоопухолевых агентов, значительное внимание уделяется исследованию их противовоспалительной, противовирусной и противопаразитарной активности. Установлено, что биологические и фармакологические свойства латиранов, при их общей высокой полифункциональности, нередко, в значительной степени зависят от минимально отличных структурных и пространственных особенностей строения молекулы.

Ингенаны

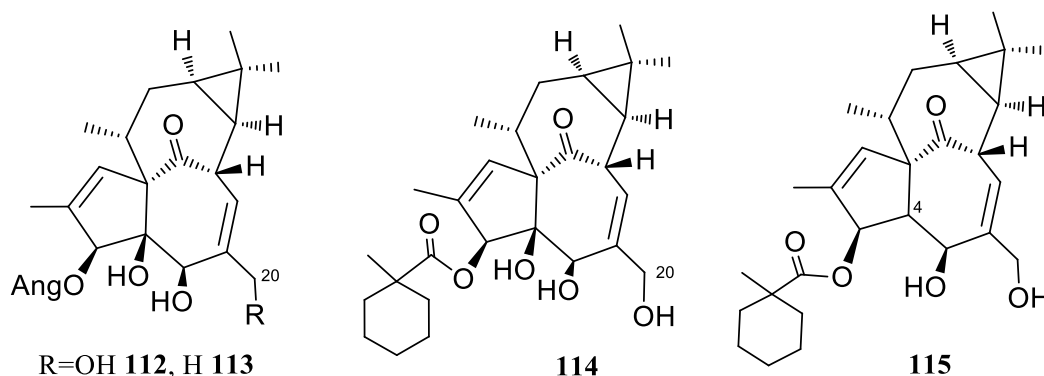
Углеродный скелет ингенанов представляет тетрациклическую систему из 5-, 7-, 7- и 3-членных аннелированных карбоциклов, в которой циклы В и С имеют *транс*-сочленение. Структурное разнообразие дитерпеноидов рассматриваемого ряда обуславливается степенью ацилирования гидроксильных групп и природой ацильного заместителя. Последние представлены жирными кислотами, их производными и антранилатами. Также химическое разнообразие ингенанов обеспечивается восстановлением атомов углерода С-5 и С-20, гидроксильрованием атомов углерода С-13, С-16, С-19.



Ингенаны по химическому строению близки к дитерпеноидам ряда форбола и подобно ему, нередко проявляют биологическую

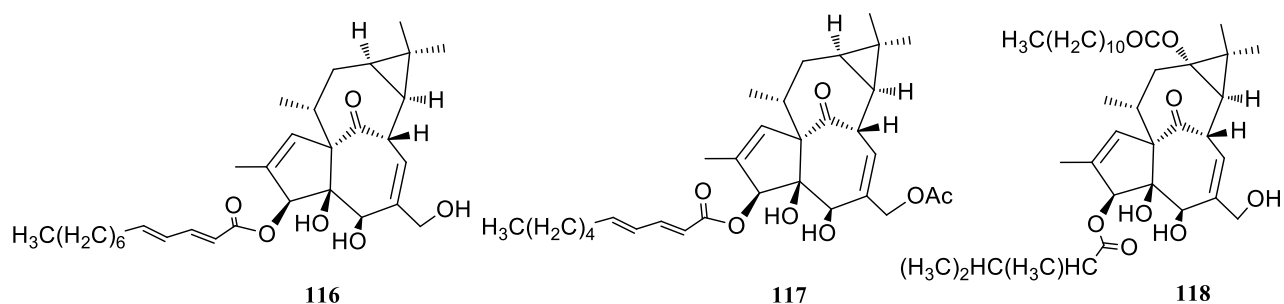
активность через влияние на функциональную активность протеинкиназы С (ПКС), играющей ключевую роль во многих жизненно-важных физиологических процессах, включающих регулирование клеточной пролиферации и воспалительного ответа. Так, 3-ангелат ингенана **112** активирует сигнальный путь ПКА в человеческих тромбоцитах [103] (рисунок 10). При этом дитерпеноид **113**, отличающийся от последнего отсутствием гидроксильной группы при атоме углерода С-20, значительно уступает ему по активности. Выполненное в работе [104] исследование зависимости структура-активация ПКС в ряду производных ингенанов показало, что число гидроксильных групп в скелете оказывает значительное влияние на активность и селективность действия. Так, ингенановый эфир α -метилциклогексановой кислоты **114** является сильным активатором протеинкиназ ПКС δ ($IC_{50}=11 \mu M$) и ПКС βII ($IC_{50}=0.2 \mu M$), а продукт дегидроксилирования по атому углерода С-4 **115**, сохраняя активность к ПКС βII ($IC_{50}=0.2 \mu M$), обладает свойствами слабого модулятора ПКС δ ($IC_{50}=154 \mu M$).

Рисунок 10



Ингенаны **116** и **117**, ацилированные по гидроксильной группе при атоме углерода С-3 ненасыщенными жирными кислотами, проявили значительную противовоспалительную активность на модели воспаления в клетках линии RAW 264.7, индуцированного липосахаридом; их IC_{50} составило $2.78 \mu M$ и $0.7 \mu M$ соответственно [105,68] (рисунок 11). Для соединения **116** показано, что его действие связано с ингибированием экспрессии транскрипционного фактора NF- κB ($IC_{50} 11.0 \mu M$) [105]. Ингенановые дитерпеноиды, содержащие фрагменты насыщенных жирных кислот при атомах С-3 или С-5, обладали селективной антивирусной активностью в отношении вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 [106]. Ингенан **118**, содержащий при атомах углерода С-13 и С-3 остатки лауриновой или диметилбутановой кислот соответственно, в клетках линий НК-9 индуцирует секрецию γ -интерферона через сигнальный путь NF- κB и фосфорилирование протеинкиназы D [105].

Рисунок 11

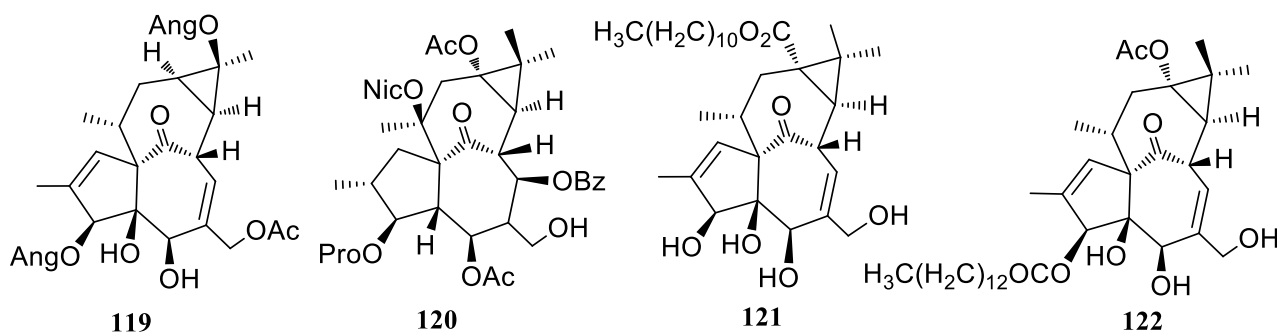


Привлекают внимание противоопухолевые свойства ингенановых дитерпеноидов. Для метаболитов **117** и **118** выявлена высокая цитотоксичность в отношении клеток линий MDA-MB-435 ($IC_{50}=0.00032$ мкг/мл) и Colo205 ($IC_{50}=0.0032$ мкг/мл) соответственно; они многократно превосходят препарат сравнения стауроспорин [108]. При изучении способности дитерпеноида **119** в преодолении фенотипа P-гp-опосредованной лекарственной устойчивости раковых клеток (в концентрации $20 \mu\text{M}$ по степени накопления родамина-123 в резистентных клетках T-лимфомы превосходит верапрамин) показано, что он обладает более высокой цитотоксичностью к резистентным клеткам относительно их родительской линии [109] (рисунок 12). Ингенан **120** с насыщенным тетрациклическим скелетом и фрагментом никотиновой кислоты в концентрации более $10 \mu\text{M}$ индуцирует апоптоз в раковых клетках линий EJ-138, OVCAR-3 и SAOV-4 ($IC_{50}=29.12-110.34 \mu\text{M}$) [110].

Эфир 13-оксиингенана **121** демонстрирует умеренную цитотоксичность в отношении клеток линий Saso-2 ($IC_{50}=35.59\pm 5.37 \mu\text{M}$), MCF-7 ($IC_{50}=24.04\pm 4.70 \mu\text{M}$) и MCF-7/ADM ($IC_{50}=22.24\pm 5.19 \mu\text{M}$) [111]. Его гидроксипроизводные по жирноароматическому фрагменту, полученные методом микробиологического синтеза с помощью грибкового патогена растений *Gibberella fujikuroi* CICC 40272, не оказывают токсического эффекта на приведенные опухолевые клетки человека.

Ингенан **122**, аналогично ятрофану **102** оказывает ингибирующее действие на образование маммосфер в клетках линии MCF-7 [93].

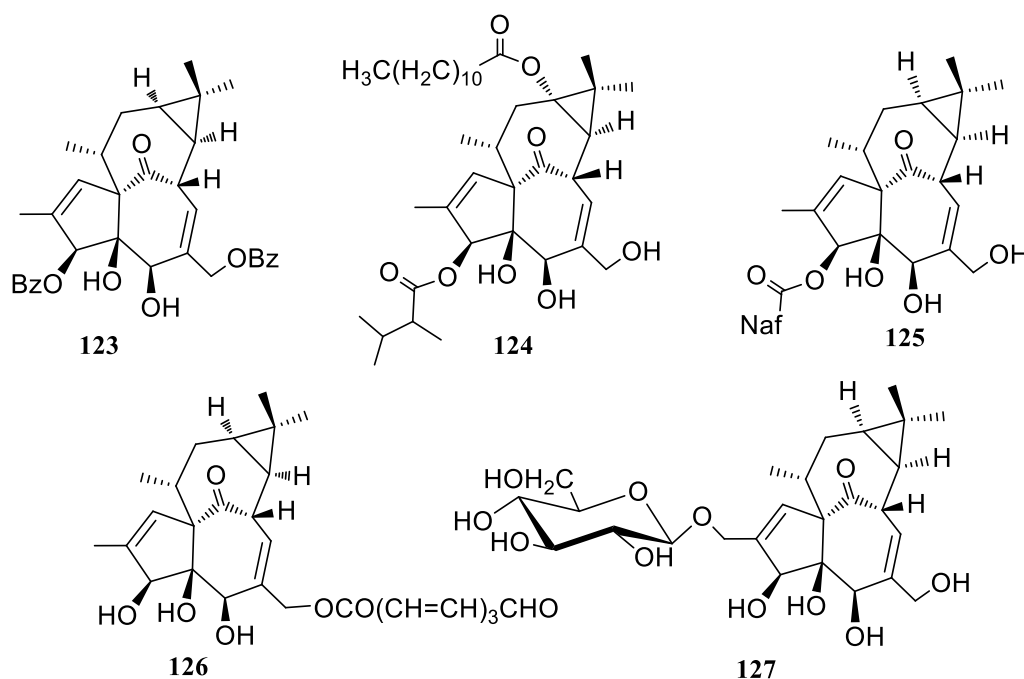
Рисунок 12



Совместно с другими метаболитами *E. peplus* и *E. segetalis* ssp. 3,20-добензоат ингенана **123** обуславливает активность экстракта указанных растений против вируса Чикунгунья (CHIKV); его эффективная концентрация EC_{50} составляет $1.2 \pm 0.1 \mu\text{M}$ при индексе селективности 6.4 [112] (рисунок 13). Дополнительно для данного метаболита *in vitro* установлена анти-ВИЧ-активность в наномолярной концентрации с селективностью действия против HIV-2 ($9 \pm 3 \mu\text{M}$) относительно HIV-1 ($27 \pm 7 \mu\text{M}$) [113]. Ингенан **124**, выделенный из *E. kansui*, относительно последнего проявляет значительно более высокую активность против ВИЧ, его EC_{50} равна $0.8 \pm 0.3 \mu\text{M}$ при индексе селективности 7500 [114]. На основе продуктов гидролиза смеси ингенанов, входящих в состав экстракта *E. kansui*, получен ряд эфиров по гидроксильным группам при атомах углерода C-3 и C-5, среди которых 3-нафталиноат ингенана **125** на порядок более активен, чем препарат сравнения – зидовудин и его EC_{50} составляет $2.4 \mu\text{M}$. Дополнительно, данное полусинтетическое соединение способно реактивировать латентную ВИЧ-инфекцию, что лежит в основе новой стратегии в лечении ВИЧ, заключающейся в переводе латентных очагов инфекции в “видимую” для антиретровирусных препаратов. [115].

Для сложного эфира ингенана по гидроксильной группе при атоме C-10 **126** с фрагментом октатриеновой кислоты установлена антивирусная активность в отношении респираторно-синцитиального вируса человека (RSV) ($IC_{50}=25 \mu\text{M}$, $IS=3.2$) и антифидантная активность против *Spodoptera exigua* ($EC_{50}=17.88 \text{ мкг/см}^2$) [98].

19-*O*- β -*D*-глюкопиранозид ингенана **127** исследовали на подавление жизнедеятельности опухолевых клеток человека и свойства модулятора карбоксилэстеразы 2 (hCL- 2). Полученные результаты свидетельствовали о его низкой токсичности и о наличии свойства умеренного ингибитора указанного фермента (IC_{50} менее $50 \mu\text{M}$) [115].



Таким образом, наличие у макроциклических дитерпеноидов ряда ингенанов свойства модулятора функциональной активности ПКС показывает перспективность поиска в их ряду эффективных противовоспалительных и противоопухолевых агентов. Не менее значимым направлением можно рассматривать исследование их в качестве ингибиторов патогенных для человека вирусов.

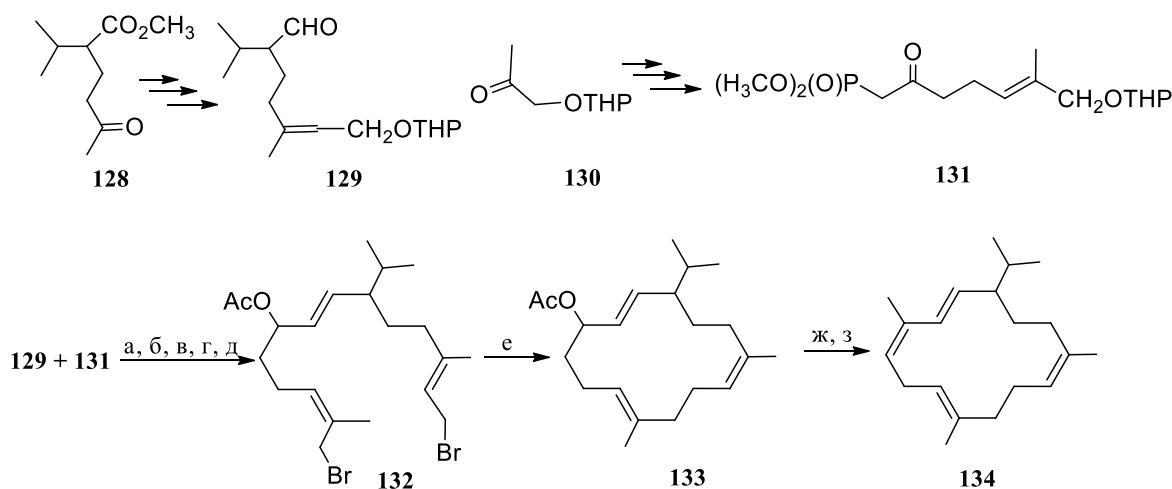
1.2. Примеры синтеза макроциклических дитерпеноидов цембранового и латиранового рядов

Высокая и разнообразная биологическая активность рассмотренных макроциклических дитерпеноидов обуславливает возможность создания на их основе новых эффективных терапевтических препаратов. Сложность и уникальность организации моно- или полициклической системы, характеризующейся наличием большого количества функциональных групп, требует изучения подходов и методов к синтезу макроциклических дитерпеноидов. Развитие этого направления, помимо дополнительного подтверждения структуры и возможности получения труднодоступных природных соединений, занимает важное место в современной медицинской химии, а именно в формировании понимания основных требований к структуре молекулы для проявления ею целевой активности. В настоящей части обзора проанализированы полные схемы синтеза цембраноидов и латиранов. Данные по полному синтезу ятрофанов и ингенанов исчерпывающе представлены в обзорах [117, 118].

Синтез цембраноидов

Основная стратегия в полном синтезе цембраноидов заключается в синтезе ациклического соединения путем последовательного наращивания цепи в исходном соединении или путем объединения двух молекул (полученных на предварительном этапе), периферийную функционализацию, формирование 14-членного макроциклического скелета и, при необходимости, последующие превращения по удалению или введению требуемых функциональных групп. Макроциклизация, как правило, является ключевой стадией и в значительной степени, предопределяет природу исходных соединений и предшествующие ей превращения. Так, в синтезе (\pm)-цембрена **134** используется подход, основанный на внутримолекулярной циклизации дибромида **132** в условиях катализа тетракарбонил никеля [119] (схема 1). Помимо целевого продукта с сопоставимым выходом выделены продукты димеризации. Для синтеза ациклического полиена **132** использовали реакцию Виттига альдегида **129** с кетофосфонатом **131** - продуктов многостадийных синтезов из кетоэфира **128** и эфира ацетонокситетрагидропирана **130** соответственно.

Схема 1

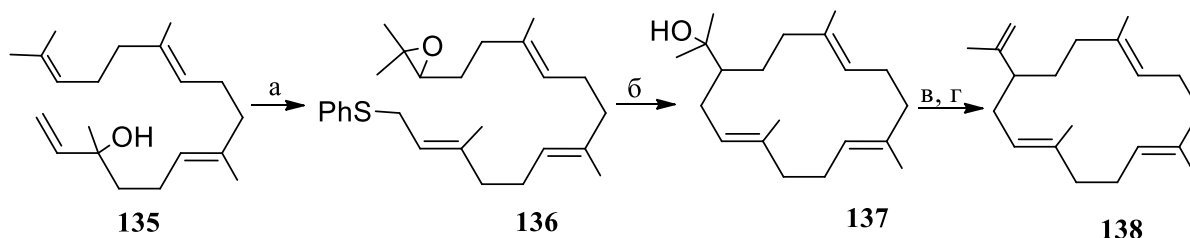


Реагенты и условия: а) NaH, ДМЭ; б) LiAlH₄, ТГФ; в) Ac₂O, пиридин; г) p-TSA, этанол, выход 90%; д) PBr₃; е) Ni(CO)₄, N-метилпирролидон, выход 25%; ж) 1. LiAlH₄; 2. CrO₃, H₂SO₄ водн., ацетон, выход 50%; 3. CH₃Li; з) p-TSA, бензол, выход 32%

Цембрен А, включающий в структуру четыре несопряженных двойных связей Z-конфигурации и асимметрический атом углерода, наиболее часто представлен в качестве синтетической цели в работах по разработке полных методов получения цембраноидов. По аналогии с биосинтезом, схемы его получения включали синтез полифункционального производного геранилгераниола из различных исходных соединений, и последующую внутримолекулярную циклизацию. Так, в синтезе (\pm)-цембрена А **138** из геранил линалола **135**,

в качестве ключевой реакции использовали внутримолекулярное раскрытие эпоксидного цикла под действием аниона, образующегося при обработке сульфида **136** бутиллитием [120] (схема 2). Формирование макроциклического скелета и асимметрического центра происходило в одной стадии.

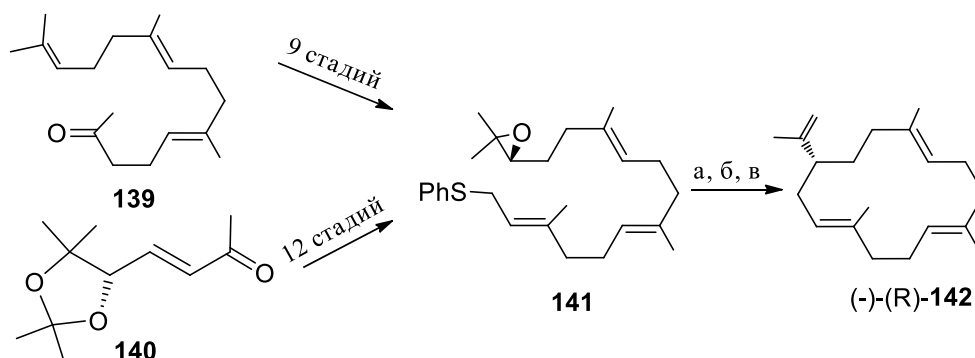
Схема 2



Реагенты и условия: а) 1. PBr_3 ; 2. PhS-Na^+ , выход 73%; б) 1. NBS, ТГФ водн.; 2. K_2CO_3 в метаноле абс., выход 42%; в) 1. $n\text{-BuLi}$, -78°C , 1,4-дiazобидцикло [2.2.2] октан, N_2 , выход 62%; г) Li/EtNH_2 , -78°C , выход 20%

Аналогичный подход использовали в синтезе (-)-(R)-цебрена **142**. Получение оптически активного продукта основывалось на использовании в стадии макроциклизации (R)-эпоксида **141** [121, 122] (схема 3). Внимание было уделено разработке схем его синтеза из исходных соединений **139** и **140**.

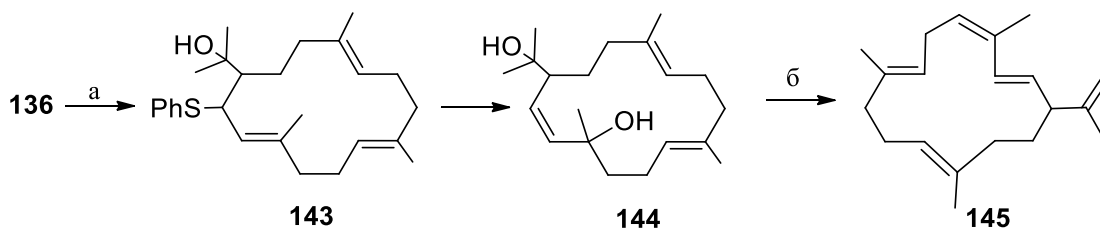
Схема 3



Реагенты и условия: а) BuLi , выход 27%; б) Na , $t\text{-BuOH}$, 90°C , выход 55%; в) SOCl_2 , пиридин, выход 45%

Внутримолекулярная циклизация 14,15-эпоксигеранилгераниол фенолсульфида **136** также использована в синтезе (\pm)-цебрена **145** - пентаенового цебреноида, включающего систему из двух сопряженных двойных связей, одна из которых имеет *E*-изомерию [123] (схема 4). Построение указанной диеновой системы включало получение диола **144** из макроциклического фенолсульфида **143** посредством [2,3]-сигматропной перегруппировки, и последующую двойную дегидратацию под действием хлористого тионила.

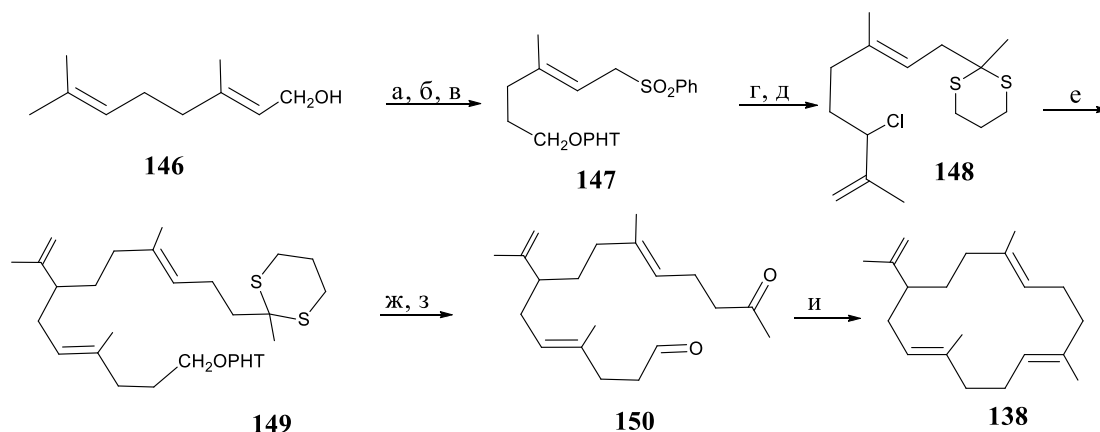
Схема 4



Реагенты и условия: а) $n\text{-BuLi}$, -78°C , 1,4-дiazобисцикло [2.2.2] октан, N_2 , выход 62%; б) SOCl_2 , выход 62%

По эффективности и числу примеров построения 14-членного макроциклического скелета цембраноидов следует выделить реакцию МакМурри. Для ее проведения на предварительном этапе рядом стандартных превращений получали дикарбонильное производное геранилгераниола (схема 5).

Схема 5

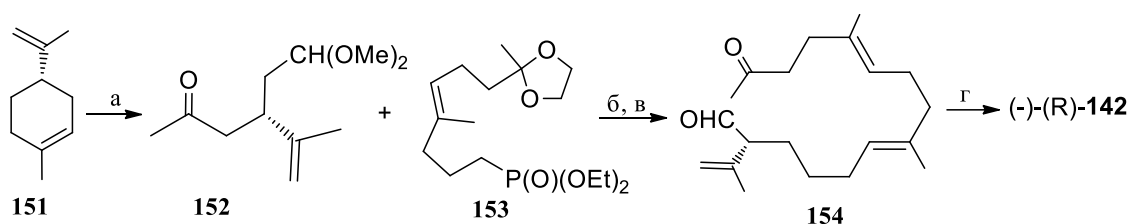


Реагенты и условия: а) 1. $\text{PBr}_3/\text{пиридин}$, петролейный эфир, 0°C , 1.5 ч; 2. $\text{NaSO}_2\text{Ph}/\text{DMF}$, ткомн., 20 ч., 70%; б) 1. $\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C ; 2. MeSMe , от -78°C до ткомн., выход 92%; в) 1. $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, 0°C , 0.5 ч; 2. ДПП/р-TSA, CH_2Cl_2 , ткомн., выход 90%; г) $\text{SO}_2\text{Cl}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$, CH_2Cl_2 , -50° до 0°C ., выход 82%; д) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}/\text{BF}_3\text{xEt}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -20°C до ткомн., выход 90%; е) **147**, 50% NaOH водн./ТБАБ, ткомн., 20 ч, выход 65%; ж) 1. PPTs/MeOH, 50°C , 2 ч; 2. 6%Na(Hg), $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{MeOH}$., выход 62%; з) 1. $\text{HgCl}_2/\text{CaCO}_3$; 2. PCC/ CH_2Cl_2 , выход 71%; и) $\text{TiCl}_3\text{-AlCl}_3$ (3:1)/Zn-Cu, сухой ДМЭ, Δ , 36 ч., выход 82%.

Так, в схеме синтеза (\pm)-цембрана А **138** кетоальдегид **150**, полученный в несколько стадий из гераниола **146**, в присутствии каталитической системы из $\text{TiCl}_3\text{-AlCl}_3$ и Zn-Cu, в условиях высокого разбавления, давал продукт внутримолекулярной циклизации **138** с высоким выходом; выход изомерного продукта с Z-двойной связью не превышал 4% [124].

Формирование асимметрического центра осуществлено на стадии алкилирования хлорида **148** сульфонатом **147**. Указанный подход также использован в энантиоселективном полном синтезе (-)-(*R*)-цембрена **142** [125]. Помимо реакции МакМурри, в которой низковалентный титан генерировали из TiCl_4 и Zn , не менее значимой является реакция Виттига кетона **152** с фосфонатом **153**, протекающая селективно с образованием преимущественно продукта с *Z*-изомерной двойной связью. В качестве исходного хирального строительного блока использован (*R*)-лимонен **151**; сложный эфир фосфоновой кислоты **153** получен из (*E*)-геранилацетона в 5 стадий.

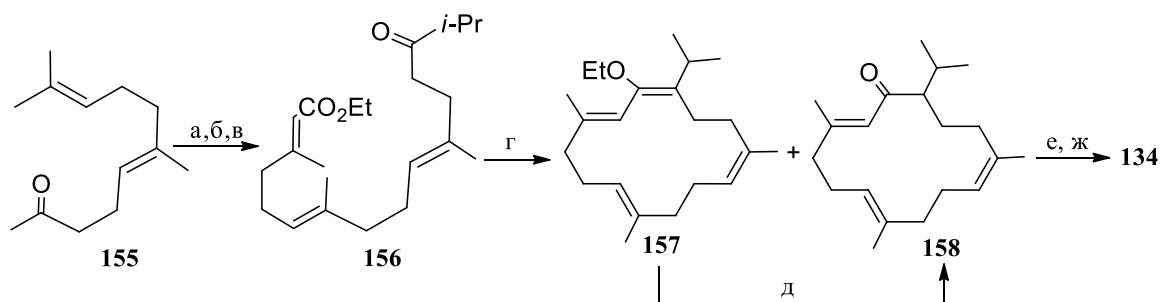
Схема 6



Реагенты и условия: а) 1. O_3 , MeOH , -78°C ; 2. Me_2S , TsOH , выход 73%; б) BuLi , -78°C , выход 54%; в) 1. *p*-TSA, ацетон; 2. 50% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{CHCl}_3$, 0°C , выход 96%; г) TiCl_4 - Zn , ДМЭ, выход 81%

При циклизации α,β -ненасыщенного кетоэфира **156** в присутствии низковалентного титана, в ключевой стадии полного синтеза (\pm)-цембрена **134** из геранилацетона **155**, получали смесь енона **158** и енолового эфира **157** в соотношении 1 к 4 с общим выходом 81% [126] (схема 7). Последний количественно превращали в целевой макроцикл **158** обработкой раствором соляной кислоты. Последующей реакцией восстановления и β -элиминирования получали цембрэн **134**.

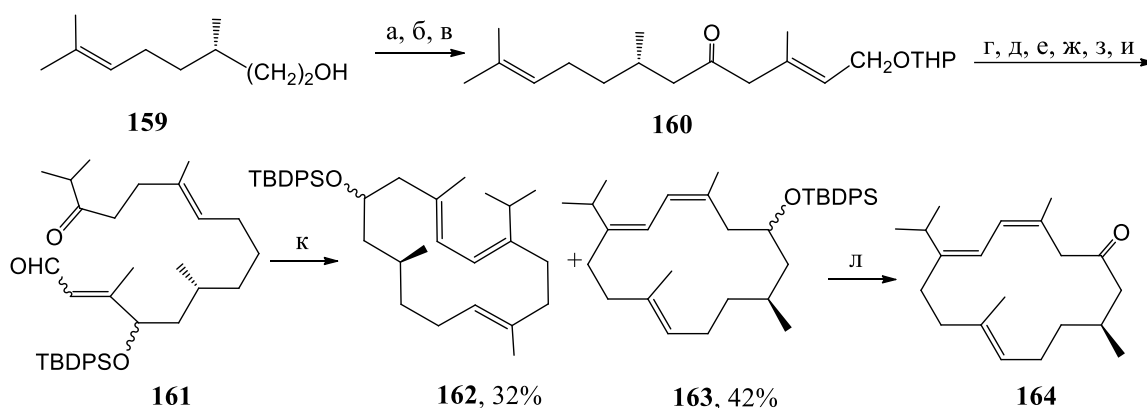
Схема 7



Реагенты и условия: а) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}/\text{NaN}$, ДМЭ, ткомн., выход 95%; б) $\text{SeO}_2/\text{t-BuOOH}$, CH_2Cl_2 , ткомн., выход 62%; в) 1. $\text{Ph}_3\text{P}/\text{имидазол}$, I_2 , $\text{CH}_3\text{CN}-\text{Et}_2\text{O}$ (3:2), от 0°C до ткомн.; 2. $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_3/\text{ЛДА}$, ТГФ, -78°C , выход 65%; г) TiCl_4 - LiAlH_4 (2:1)/ Et_3N , ДМЭ, Δ , выход 80%; д) 1 N HCl в метаноле, ткомн., выход 100%; е) $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$, 0°C , выход 94%; ж) MsCl в пиридине, 0°C , выход 80%

Неожиданные результаты представлены в работе [127]. В синтезе дитерпенового метаболита коралла *Eunicea calyculata* **164** из цитронеллола **159** макроциклические соединения **162** и **163**, полученные при кипячении региоизомерной смеси α,β -ненасыщенных кетоальдегидов **161** в присутствии хлорида титана (IV) и цинка, после удаления защитной группы и окисления давали (+)-(1*E*,3*E*,11*E*)-1,3,11-цеибрен-6-он **164** (схема 8).

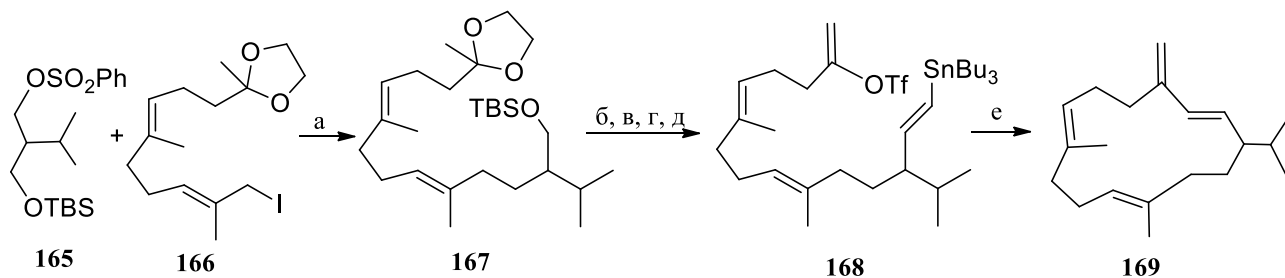
Схема 8



Реагенты и условия: а) PCC, NaOAc, CH₂Cl₂, ткомн., 1 ч, выход 80%; б) Me₃SiCN, KCN/18-краун-6, 0°C, 30 мин, выход 100%; в) 1. ICH₂C(CH₃)=CH₂OTHP, LiN(SiMe₃)₂, ТГФ, 0°C, ткомн., выход 28%; 2. n-Bu₄N⁺F, 10% водн. ТГФ, 25°C, 2 ч, выход 93%; г) NaBH₄, MeOH, выход 96%; д) TBDPSCl, имидазол, ДМФА, ткомн., 2 ч, выход 94%; е) SeO₂, t-BuOOH, CH₂Cl₂, 15 ч, выход 71%; ж) I₂, Ph₃P, имидазол, Et₂O/CH₃CN, выход 100%; з) MeC(O)CHMe₂, LDA, -78°C, 2 ч, выход 80%; и) 1. p-TSA, MeOH, ткомн., 2 ч; 2. MnO₂, n-гексан, ткомн., 20 ч, выход 93%; к) Zn/TiCl₄, пиридин, ДМЭ, Δ, 24 ч, выход 74%; л) 1. n-Bu₄N⁺F, ТГФ, ткомн., 40 ч 2. PCC, NaOAc, CH₂Cl₂, ткомн., 30 мин, выход 90%.

Успехи металлокомплексного катализа также отражены в схемах полного синтеза цеибраноидов. Так, внутримолекулярная реакция Стилле трифлатстанната **168** использована в завершающей стадии полного синтеза (±)-изоцеибрена **169** с экзоциклической двойной связью (схема 9) [128]. Кросс-сочетание проводили в присутствии тетракистрифенилфосфина палладия в условиях высокого разбавления. Аллилиодид **166** получали из (*E*)-геранилацетона **155**, а сульфон **165** из диэтилмалоната.

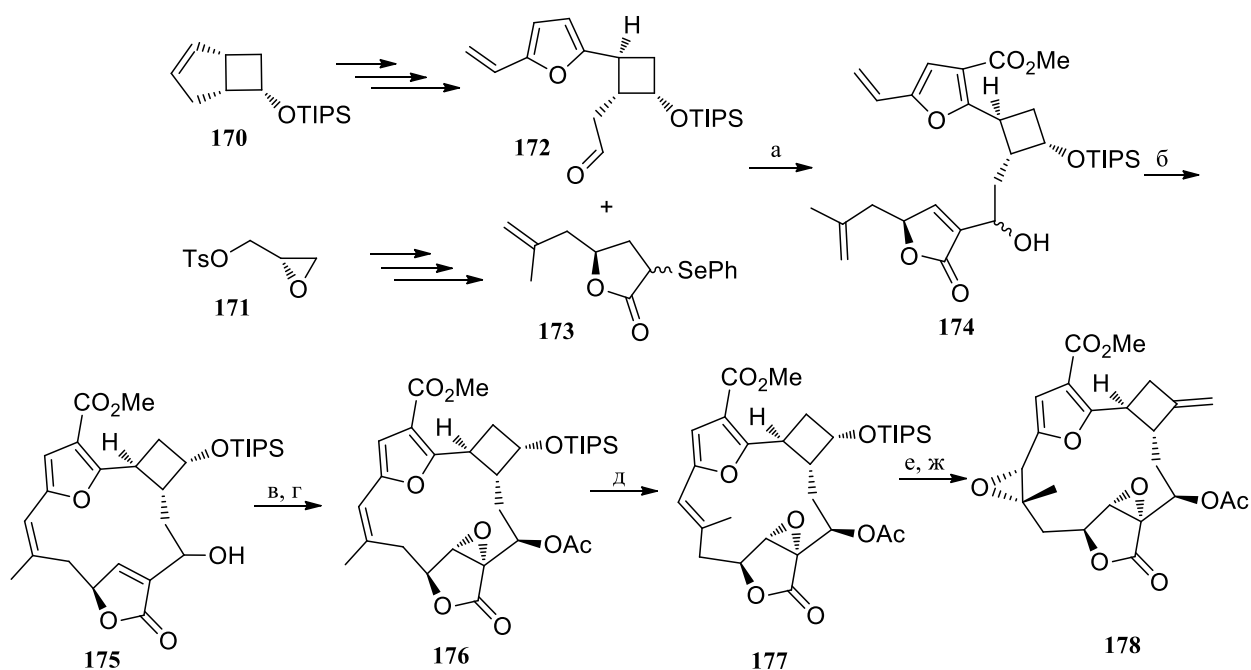
Схема 9



Реагенты и условия: а) 1. $n\text{-BuLi}$, **165**, ТГФ, -40°C , затем **166**/ГМФТА, -40°C до ткомн.; 2. Na(Hg) , Na_2HPO_4 , CH_3OH , ткомн., выход 72%; б) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, ТГФ, ткомн., выход 95%; в) $(\text{COCl})_2$, ДМСО, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , выход 92%; г) 1. $p\text{-TSA}$, ацетон, -40°C ; 2. CrCl_2 , ДМФА, Bu_3SnCH_2 , 0°C до ткомн., выход 70%; д) $\text{Ph}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, NaNMDS , ТГФ, -78°C , выход 84%; е) $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$, ТГФ, LiCl , кипячение, выход 76%.

В асимметрических многостадийных синтезах цембраноидов из коммерчески доступных соединений одним из важных критериев в выборе реакции являются высокие выходы продукта. К числу таких превращений, несомненно, относится реакция метатезиса, успешно использованная в построении макроциклического скелета 17-дезоксипровиденцина **178** (схема 10) [129].

Схема 10

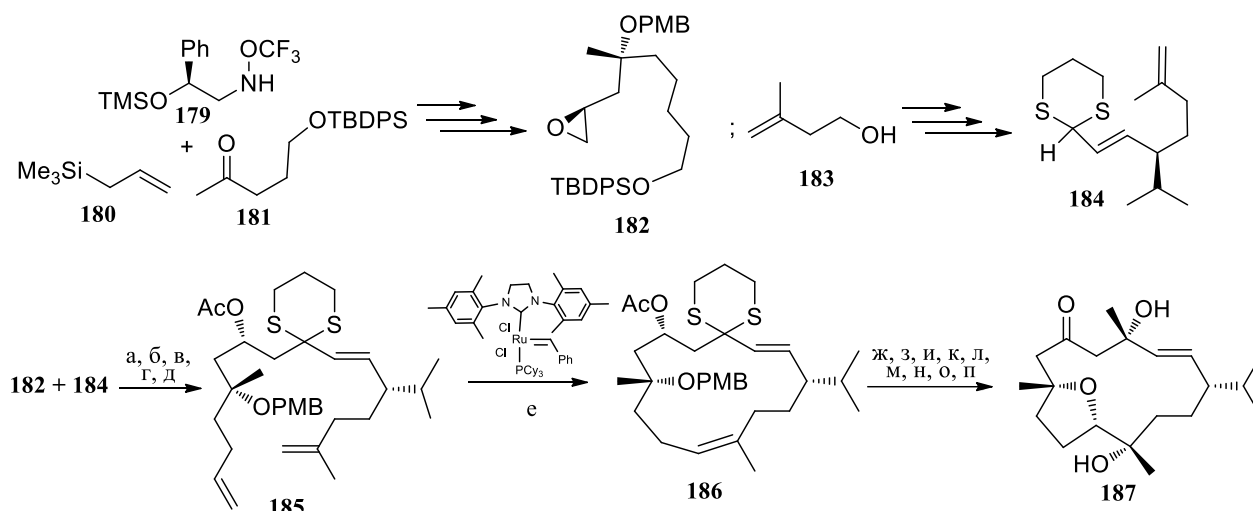


Реагенты и условия: а) 1. **173**, ЛДА, ТГФ; -78°C , 2. **172**, ТГФ, -78°C ; 3. CH_2Cl_2 , H_2O_2 , NH_4Cl , выход 57%; б) катализатор Граббса II, бензол, выход 80%; в) As_2O_3 , ДИПЕА, ДМАП, 0°C , выход 95%; г) NaOCl , H_2O , пиридин, выход 87%; д) $h\nu$ (UV-B), ткомн., CH_3CN , 40 мин., выход 41%; е) 1. ТБАФ, ТГФ; 2. ИВХ, ТГФ\ДМСО, ткомн., выход 70%; ж) 1. ДМДО, ацетон, 0°C , 2. MePPh_3Br , $t\text{BuOH}$, ТГФ, Et_2O , ткомн., выход 41%

Реакция замыкания цикла полифункционального диалкена **174** с помощью катализатора Граббса II происходит с образованием исключительно *Z*-изомера **175** с выходом 76%. Не менее значимой стадией является изомеризация макроциклического соединения **176** в его *E*-изомер **177**, индуцированная УФ-излучением. Конечный общий выход семнадцатистадийного синтеза цембраноида **178** составил 1.6%.

Аналогичный подход использован в синтезе полиоксицембраноида **187** (схема 11) [130]. На первом этапе, по конвергентной схеме, получен терминальный диалкен **185**, который реакцией кросс-сочетания превращали в 14-членное макроциклическое соединение **186**. Как и в ранее приведенном примере, метатезис с замыканием цикла проводили с использованием катализатора Граббса II с получением исключительно продукта с *цис*-двойной связью. Последующим рядом окислительно-восстановительных реакций в его структуру введены целевые функциональные группы с требуемой стереохимией. Для двадцати четырех стадий предложенный метод отличается относительно высоким конечным выходом дитерпеноида **187** составившим 2.7%.

Схема 11

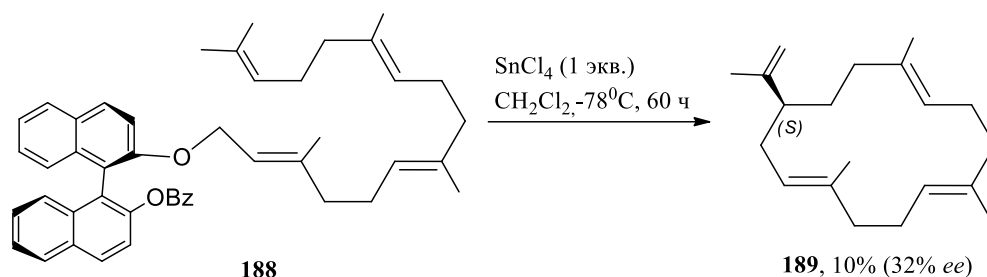


Реагенты и условия: а) 1. **184**, *n*-BuLi, ТГФ, ГМФТА, -78 до -55°C, 2. **182**, ТГФ, -55°C до ткомн., выход 92%; б) Ac₂O, пиридин, ДМАП, ткомн., выход 100%; в) ТБАФ×3H₂O, ТГФ, ткомн., выход 100%; г) SO₃×Py, NEt₃, ДМСО, ткомн., с выходом 88%; д) KHMDS, Ph₃PMeBr, ТГФ, -78°C до 0°C, выход 89%; е) CH₂Cl₂, 40°C, выход 89%; ж) NaOMe, MeOH, Et₂O, 40°C, выход 89%; з) TIPSOTf, 2,6-лутидин, CH₂Cl₂, 0°C, выход 90%; и) DDQ, CH₂Cl₂, pH 7, 0°C, выход 81%; к) (CF₃CO₂)₂Ph, MeOH/ТГФ/H₂O, ткомн., выход 99%; л) ДМДО, ацетон, CH₂Cl₂, 85°C; м) 10% CSA, CH₂Cl₂, -78° до 0°C, выход 89%; н) MeLi, Et₂O, -110 °C до ткомн., выход 75%; о) ТБАФ×3H₂O, ТГФ, ткомн.; п) 10% ТПАП, NMO, молекулярные сита 4A, CH₂Cl₂, ткомн., выход 74%.

В синтезе (*S*)-цембрана **189** использован энантиоселективный вариант внутримолекулярной тандемной реакции присоединение-отщепление эфира геранилгераниола

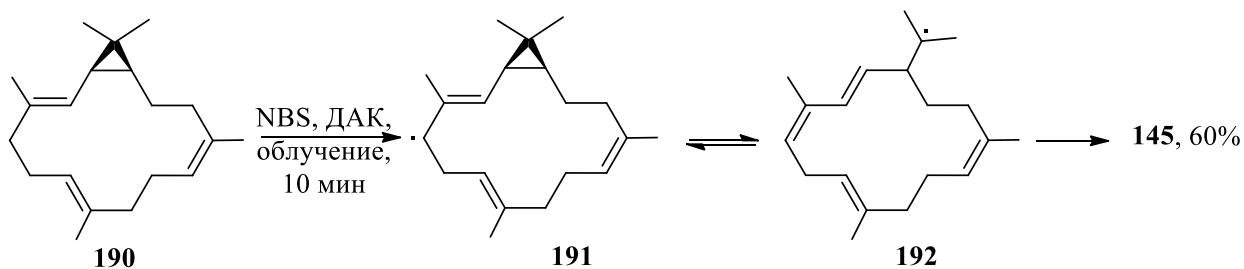
188, протекающей в присутствии хлорида олова (IV) [131] (схема 12). В качестве асимметрического индуктора использовали 2'-бензилокси-(*R*)-1,1'-бинафтольный заместитель. Несмотря на скромный выход и низкую энантиомерную чистоту продукта предложенный подход привлекает внимание малым числом стадий и коммерческой доступностью реагентов.

Схема 12



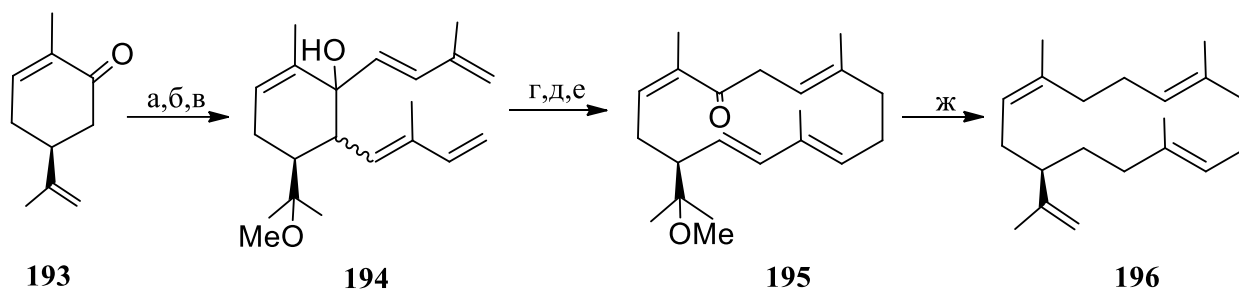
Принципиально иной подход в синтезе цембраноидов предложен в работе [132]. Используя в качестве исходного соединения метаболит *Recinus communis* **190**, относящийся к макроциклическим дитерпеноидам ряда касбена, получены различные цембраноиды. Так, при обработке касбена **190** N-бромсукцинимидом и 2,2'-азобисизобутиронитрилом получали в одну стадию (\pm)-цембрэн **145** с хорошим выходом (схема 13). Предложенный механизм реакции включает образование радикальных интермедиатов структуры **191** и **192**.

Схема 13



В синтезе (-)-(3*Z*)-цебрена А **196**, содержащего в цикле три *цис*-двойные связи, использовали [5,5]-сигматропную перегруппировку диизопренилциклогексена **194**, протекающую в присутствии основания с образованием макроциклического продукта **195** [133] (схема 14). Исходным соединением служил (+)-карвон **193**, асимметрический атом углерода в котором не затрагивался в последующих превращениях.

Схема 14



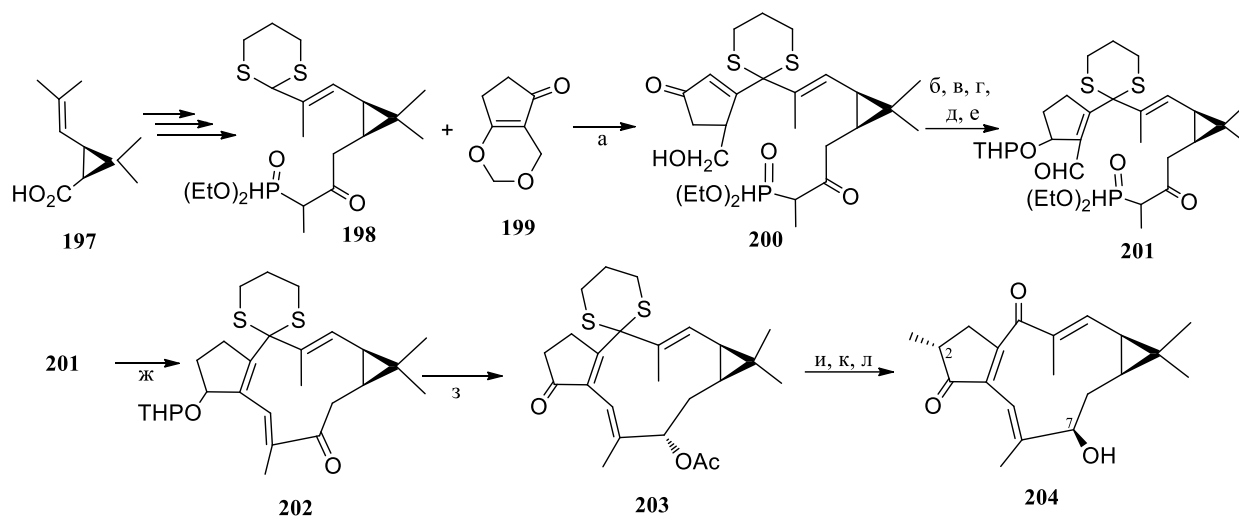
Реагенты и условия: а) ЛДА, ТГФ, -78°C , $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, выход 95%); б) 1. E-(2-метилбута-1,3-диен-1-ил)литий, -78°C ; 2. (3-метилбут-3-ен-1-ин-1-ил) литий, 0°C ; 3. LiAlH_4 ; в) KN , 18-краун-6, ТГФ, ткомн., 2 ч; г) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH , выход 91%; д) PtO_2 , гексан-этилацетат, ткомн., 1 атм H_2 , выход 59%; е) Ac_2O , пиридин, Li , EtNH_2 , -78°C , выход 74%; ж) AcOMs , CH_3CN , ткомн., выход 34%.

Таким образом, благодаря развитию подходов и методов полного синтеза, в настоящее время получены различные цембраноиды, различающиеся степенью ненасыщенности, функциональности и регио- и стереоизомерией. При этом значительные успехи в этом направлении связаны с использованием современных методов металлокомплексного катализа.

Способы синтеза латиранов

Полный синтез дитерпеноидов латиранового ряда в литературе ограничен (-)-бертиядионолом **204**, выделенным из растения *Bertya cupressoidea* [134] (схема 15). Предложенный метод основывался на использовании в качестве исходных соединений **197** и **199**, содержащих циклопропановый и циклопентановый фрагмент соответственно. Формирование 11-членного макроцикла выполнено внутримолекулярной реакцией Виттига фосфита **200**, полученного сочетанием 1,3-дитиана **198** и винилового эфира **199**, с последующими превращениями по 2-циклопентеновому фрагменту, направленными на получение ненасыщенной альдегидной группы. Финальные стадии синтеза включали построение заместителей при атомах углерода C-2 и C-7 с требуемой стереохимией.

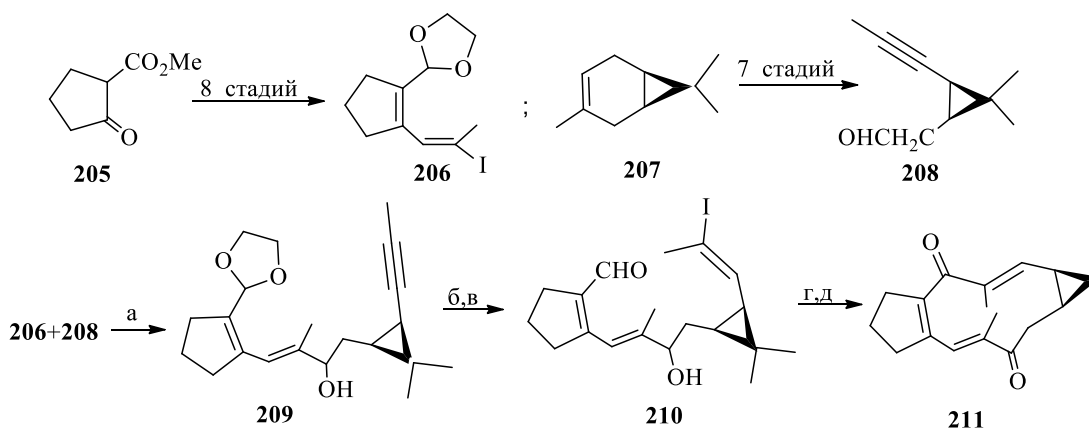
Схема 15



Реагенты и условия: а) 1. NaH, ТГФ, 0°C; 2. n-BuLi, ТМЭДА, -23°C; 3. **199**, ТГФ, -40°C, 4. 2N, HCl, ТГФ; б) Ac₂O, 4PP, NEt₃, CH₂Cl₂; в) NaBH₄, CeCl₃; г) ДГП, TsOH, CH₂Cl₂; д) 2N NaOH, EtOH, пиридин; е) CrO₃, пиридин; ж) NaH, толуол, 42°C; з) 1. NaBH₄, CeCl₃; 2. PhCO₂H, ДИАД, Ph₃P; 3. 0.2N HCl; 4. CrO₃ пиридин; и) 1. LiN(TMS)₂, ТГФ; 2. CH₃I, -78°C; к) 2N NaOH, EtOH, пиридин; л) 1. m-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C; 2. Ac₂O, Et₃N, ТГФ/H₂O.

В описанном в работе [135] методе синтеза трициклического латиранового скелета использовали реакцию Нозаки–Хияма–Киши, как в межмолекулярном сочетании двух полифункциональных молекул **206** и **208** с циклопропановым и циклопентановым фрагментом соответственно, так и для проведения внутримолекулярной циклизации в **210** [135] (схема 16).

Схема 16



Реагенты и условия: а) CrCl₂, NiCl₂, ДМФА, ткомн., выход 48%; б) 1. LiEt₃BH, Cp₂Zr(H)Cl, 50°C; 2. I₂, выход 68%; в) Et₂O-10% HCl водн., 0°C, выход 100%; г) CrCl₂, NiCl₂, ДМСО, ткомн., выход 43%; д) ИВХ, ДМСО, CH₂Cl₂, выход 82%.

При сопоставимом выходе продуктов в указанных реакциях они отличаются стереоселективностью; в первом случае образуется равноэквивалентная смесь диастереомеров **209** по атому углерода при гидроксильной группе, а во втором – имеет место стереоселективное

формирование нового хирального центра. Исходными соединениями служили коммерчески доступный метиловый эфир циклопентанон-2-карбоновой кислоты **205** и (+)-3-карен **207**.

1.3 Синтез макроциклических производных стевиола, изостевиола, малеопимаровой и ламбертиановой кислот

В литературе описано немного примеров синтеза макроциклических соединений, включающих каркас би-, три- и тетрациклических дитерпенов. Важным преимуществом макроциклических соединений перед ациклическими предшественниками является сочетание высокой активности и селективности действия. Также для них характерна метаболическая и протеолитическая стабильность и высокая способность проникать через липидный бислой клетки. В связи с этим синтез макроциклических соединений на основе биологически активных природных метаболитов входит в число эффективных современных стратегий медицинской химии по усилению целевой базовой активности и улучшению фармакокинетических параметров [136].

Так, в рамках поиска соединений с высокой антитуберкулезной активностью в ряду производных изостевиола **212** (*энт*-16-кетобейеран-19-овая кислота) разработаны подходы к синтезу макроциклических соединений с различными спейсерными группами. Основанием этому послужили результаты фармакологических исследований, указывающие на то, что ковалентное связывание двух молекул указанного тетрациклического дитерпеноида многократно усиливает ингибирующее действие на рост *M. tuberculosis* (H37Rv).

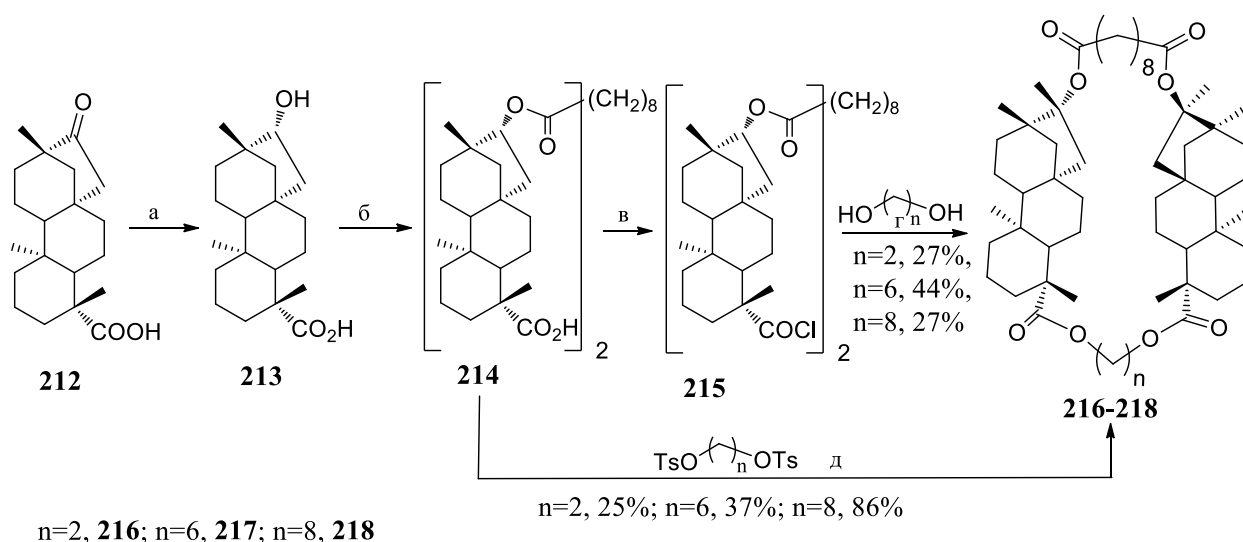
Наличие в структуре изостевиола **212** кето- и карбоксигрупп, предопределило использование в синтезе его макроциклических производных пошаговую стратегию, заключающуюся в получении симметричного производного бисизостевиола сочетанием по одной из двух функциональных групп и последующую макроциклизацию по другой.

В синтезе макроциклических соединений, в которых две молекулы *энт*-кауранового ряда соединены сложноэфирными линкерами в качестве исходного соединения использовали продукт селективного восстановления изостевиола **212** - 16(*R*)-дигидроизостевиол **213**. На первой стадии, взаимодействием спирта **213** с различными ω -дихлорангидридами карбоновых кислот получали диэфиры по гидроксильной группе, а во второй, выполняли макроциклизацию реакцией по карбоксильной функции. Так, схема синтеза макроциклических соединений **216-218** включала получение диэфира дигидроизостевиола и себаценовой кислоты **214** и последующее его взаимодействие с дитозилатом диола (этиленгликоля, 1,6-гександиола и 1,8-октандиола) [137, 138] (схема 17). Последнее превращение проводили в разбавленном растворе ацетонитрила (5×10^{-3} М) при комнатной температуре в присутствии основания в течение 12-35

ч. В каждом случае получали исключительно макроциклический продукт с двумя *энт*-бейерановыми каркасами. Сопоставимые выходы соединений **216-217**, но при большем числе стадий, получены при использовании в качестве ациклического предшественника дихлорангидрида **215**, который вводили в реакцию с гликолем (этиленгликолем, 1,6-гександиолом и 1,8-октандиолом) при кипячении в разбавленном растворе хлористого метилена ($4-13 \times 10^{-3}$ М) в течение 19-26 ч [138].

Практически аналогичные результаты макроциклизации (преимущественное образование макроциклических соединений с двумя дитерпеноидными каркасами) получены в реакциях диэфира дигидроизостевиола и субериновой кислоты с выше приведенными дитозилатами диолов [138, 139].

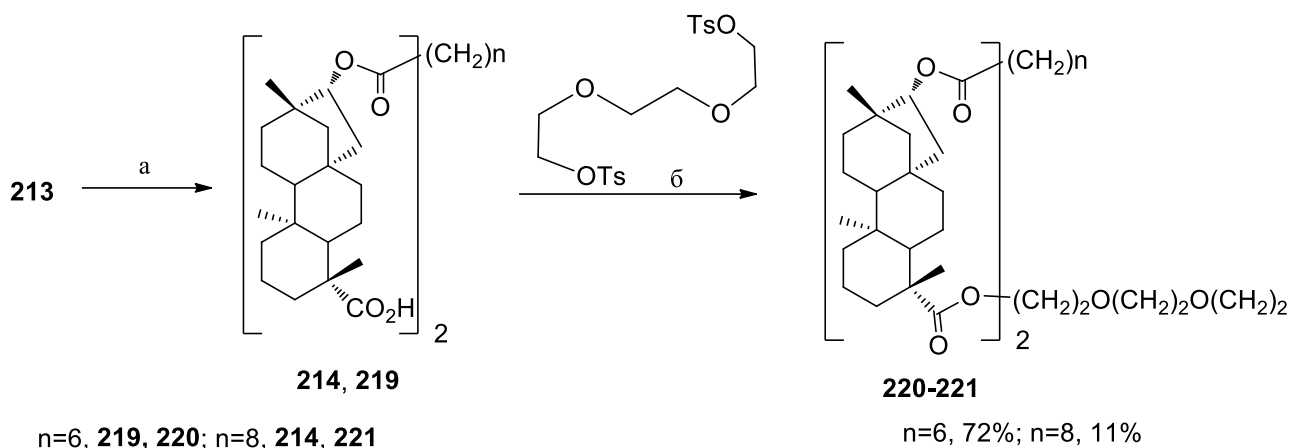
Схема 17



Реагенты и условия: а) NaBH_4 , CH_3OH , выход 90 %; б) $\text{ClOC}(\text{CH}_2)_8\text{COCl}$, CH_2Cl_2 , ДМАП, пиридин; в) SOCl_2 , 40°C , 2 ч, количественный выход; г) CH_2Cl_2 , Et_3N , 40°C ; д) CH_3CN , K_2CO_3 , Ar.

Аналогичный подход использован в синтезе макроциклических производных изостевиола **220-221**, в которых в качестве линкера между карбоксильными группами выступает триэтиленгликоль [140, 140] (схема 18). Выход продукта макроциклизации диэфиров **214** и **219** в значительной степени зависит от длины спейсера между гидроксильными группами.

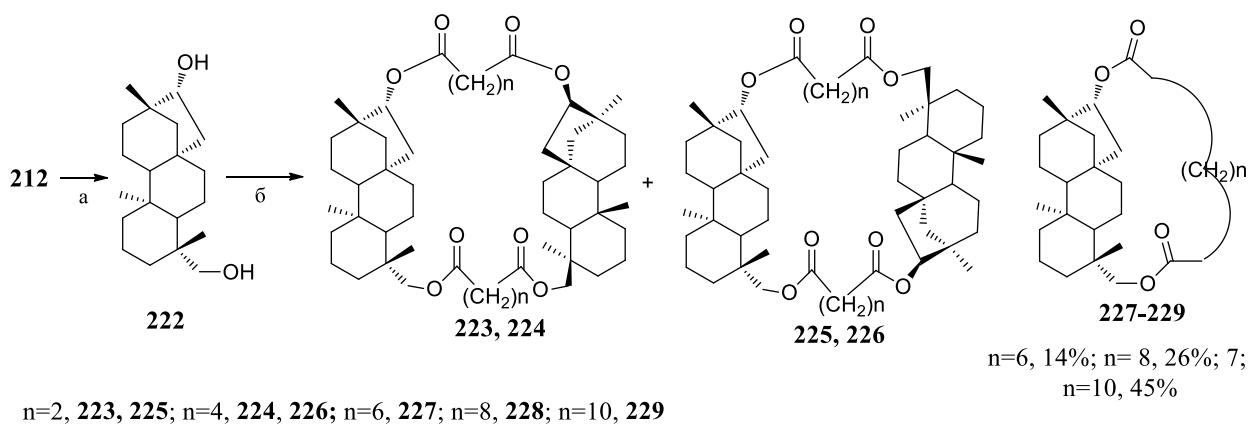
Схема 18



Реагенты и условия: а) $\text{ClOC}(\text{CH}_2)_n\text{COCl}$, CH_2Cl_2 , ДМАП, пиридин; б) CH_3CN , K_2CO_3 , Ar.

В работе [142] предложен метод синтеза макроциклических соединений в одну стадию из 16,19-дигидрокси-энт-бейерана **222**, предварительно полученного восстановлением изостевиола **212** алюмогидридом лития, взаимодействием его с различными ω-дихлорангидридами карбоновых кислот (схема 19). В реакции диола **222** с дихлорангидридом как малоновой, так и адипиновой кислоты получены два изомерных продукта межмолекулярной макроциклизации с участием двух молекул дитерпеноида (голова к голове **223** или **224** и голова к хвосту **225** или **226** с общим выходом 9 и 25% соответственно). Реакции 16,19-дигидрокси-энт-бейерана **222** с дихлорангидридами высших дикарбоновых кислот (субериновой, себаценовой и 1,10-декандикарбоновой кислот) протекали с образованием соответствующего продукта внутримолекулярной макроциклизации **227-229**, выход которого увеличивался с удлинением спейсера в дихлорангидриде.

Схема 19

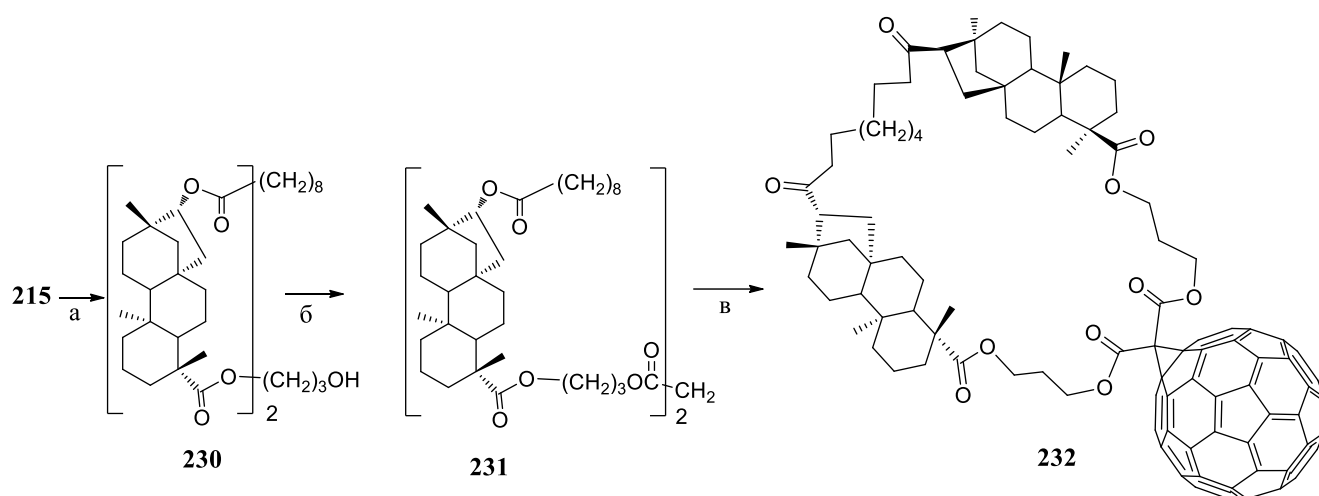


Реагенты и условия: а) LiAlH_4 , Et_2O , выход 50%; б) $\text{ClOC}(\text{CH}_2)_n\text{COCl}$, CCl_4 .

Синтез макроциклических производных изостевиола со сложноэфирным и малонатным спейсерами **231** включал получение ациклического предшественника **230** реакцией

дихлорангидрида **215** с 1,3-пропандиолом (схема 20). Построение макроциклического остова выполнено реакцией диола **230** с хлорангидридом малоновой кислоты при нагревании в четыреххлористом углероде [143]. Дополнительно реакцией Бингеля последнего с фуллереном C_{60} получено гибридное соединение структуры **232**. Показано, что диэфир **230** *in vitro* ингибирует рост *M. tuberculosis* (H37Rv) с MIC 12.5 мкг/мл, а макроциклическое соединение **231** проявляет активность (MIC=1 мкг/мл) на уровне антитуберкулезных препаратов, используемых в медицинской практике (изониазид, пипразинамид и рифампицин). Для самого изостевиола **212** MIC составляет 50 мкг/мл.

Схема 20

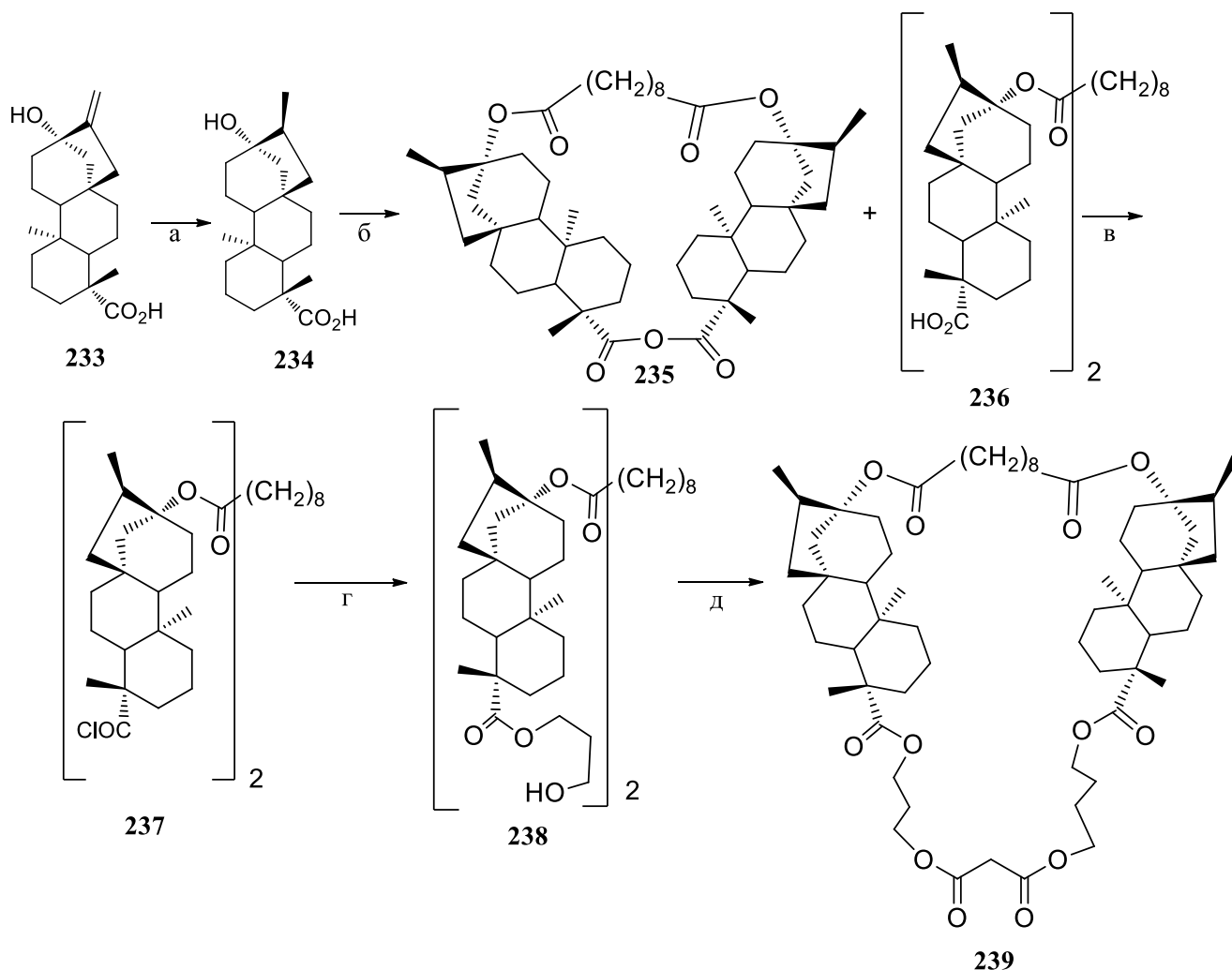


Реагенты и условия: а) $HO(CH_2)_3OH$, CH_2Cl_2 , выход 78%; б) $ClC(O)CH_2C(O)Cl$, CCl_4 , Δ , 61%; в) C_{60} , CBr_4 , ДБУ, *o*-дихлорбензол, ткомн., 52%.

Аналогичный подход использован в синтезе макроциклических дитерпеноидов *энт*-кауранового ряда [144]. Ацилирование третичной гидроксильной группы 16(*S*)-дигидростевиола **234** (13-гидрокси-*энт*-кауран-19-овая кислота) – продукта восстановления экзоциклической двойной связи стевиола **233**, относительно вторичной спиртовой группы в 16-гидроксиизостевиоле **213**, происходит в более жестких условиях (длительное нагревание в хлорбензоле) (схема 21). Вследствие этого, в реакции 13-гидрокси-*энт*-кауран-19-овой кислоты **234** с дихлорангидридом себаценовой кислоты помимо целевого диэфира **236** (выход 25%) получали симметричный продукт двойного сочетания по гидроксильным и карбоксильным группам **235**. Последующие стадии синтеза макроциклического соединения включали получение и взаимодействие хлорангидрида **237** с 1,3-пропандиолом и последующее замыкание цикла реакцией диола **238** с дихлорангидридом малоновой кислоты. Исследование способности полученных производных стевиола к подавлению роста *M. tuberculosis* (H37Rv *in vitro*

vitro), в отличие от изостевиола, не выявило увеличение активности при ковалентном связывании ее молекул в единую структуру.

Схема 21

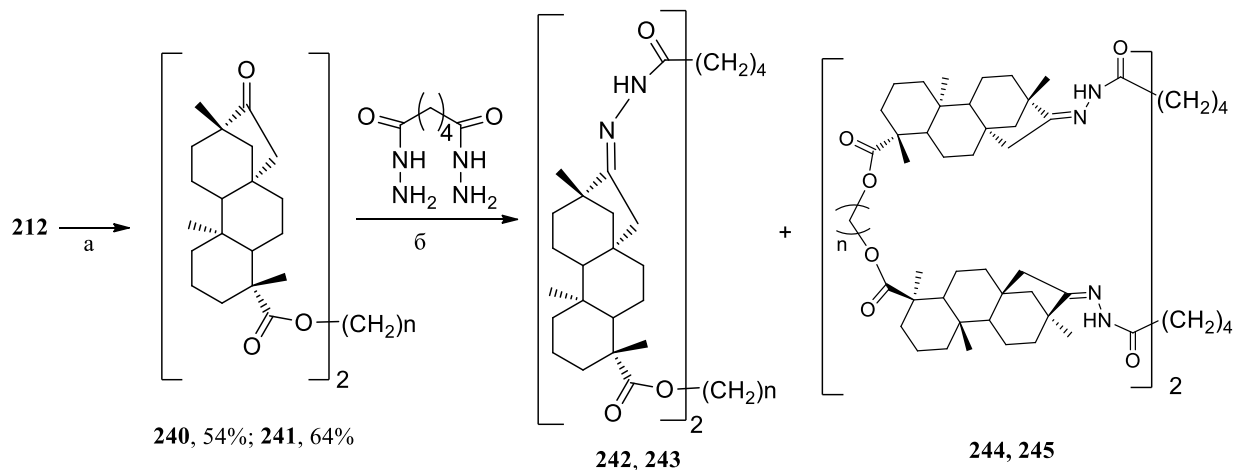


Реагенты и условия: а) никель Ренея, N_2H_4 , выход 90%; б) $ClOC(CH_2)_8COCl$, $PhCl$, $120^\circ C$, 24ч, **235** (выход 25%), **236** (выход 16%); в) $SOCl_2$, $40^\circ C$; г) $HO(CH_2)_3OH$, CH_2Cl_2 , $40^\circ C$, выход 78%; д) $ClOCSCH_2COCl$, CCl_4 , $70^\circ C$, выход 47%.

В синтезе азотсодержащих макроциклических производных изостевиола **212** на первой стадии проводили реакцию последнего с дитозилатом этиленгликоля или 1,3-пропандиола (схема 22) [145]. Последующая стадия макроциклизации, взаимодействие диэфира **240** или **241** с дигидразидом адипиновой кислоты, в каждом случае, приводила к хроматографически неразделяемой смеси соответствующих макроциклических соединений димерного **242** или **243** и тетрамерного **244** или **245** строения, общий выход которых значительно зависел от длины спейсера в диэфирном фрагменте. При обратной последовательности проведения реакций (на первой стадии реализовывали взаимодействие изостевиола с дигидразидом адипиновой

кислоты, а затем реакцию образующегося дигидразона с тозилатом гликоля) макроциклические соединения **242** и **244** получали с меньшим выходом – 45%.

Схема 22

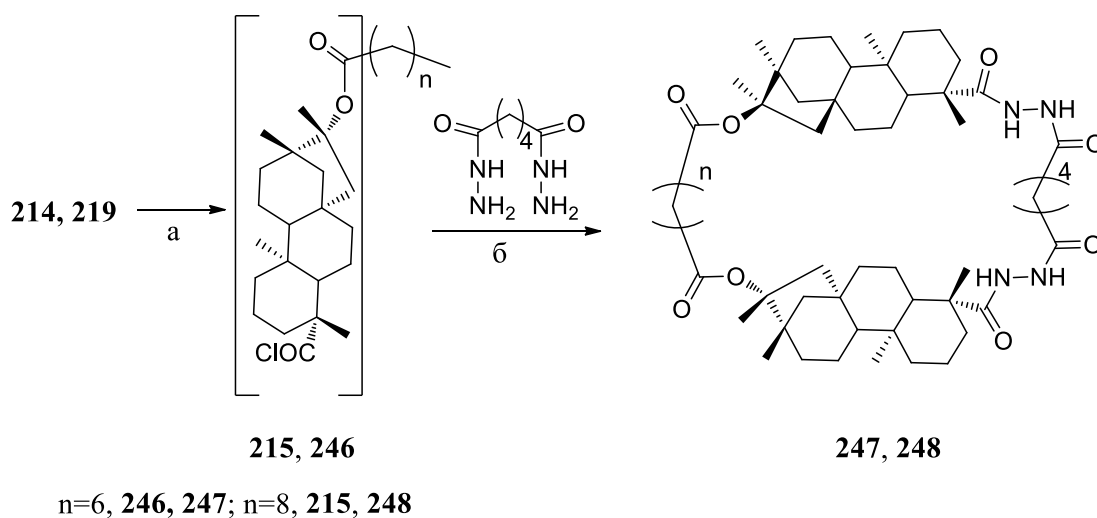


$n=2$, **240**, **242**, **244**; $n=3$, **241**, **243**, **245**.

Реагенты и условия: а) CH_3CN , K_2CO_3 , $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ или $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; б) C_6H_6 , 6ч; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 40ч, (**242+244**) выход 55 %, (**243+245**) выход 18 %.

Более высокие выходы азотсодержащих макроциклических соединений на основе дитерпеноида *энт*-бейеранового ряда получены в реакции дихлорангидридов **215** и **246** с дигидразидом адипиновой кислоты (схема 23). Макроциклизация бис-(дигидроизоствениол-4-ацилхлорида) **215** протекала с образованием соединения **247** с выходом 71%, а в реакции дихлорангидрида **246** с фрагментом субериновой кислоты помимо макроцикла **248** с двумя *энт*-бейерановыми остовами (выход 59%) получали продукт тетрамерного строения (8%).

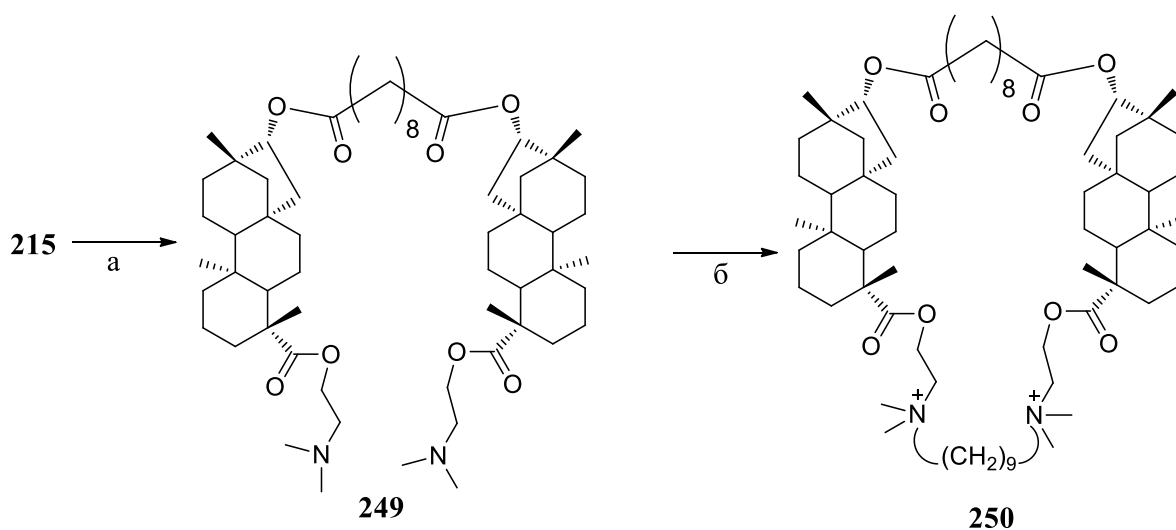
Схема 23



Реагенты и условия: а) SOCl_2 , 40°C , 2ч, количественный выход; б) пиридин, 16ч.

В рамках поиска ингибиторов ацетилхолинэстеразы в ряду производных изостевиола с фрагментом холина получено макроциклическое соединение **250** с двумя молекулами дигидроизостевиола, связанными с помощью алкиламмониевого и тетраэтиленового линкеров (схема 24) [146]. Построение макроциклического остова проводили реакцией N,N-бис(диметиламино)этанола **249** - продукта взаимодействия хлорангирида **215** и диметиламиноэтанола - с 1,9-дибромнонаном. Выход целевого продукта **250** составил 6% при 20% конверсии исходного соединения **249**.

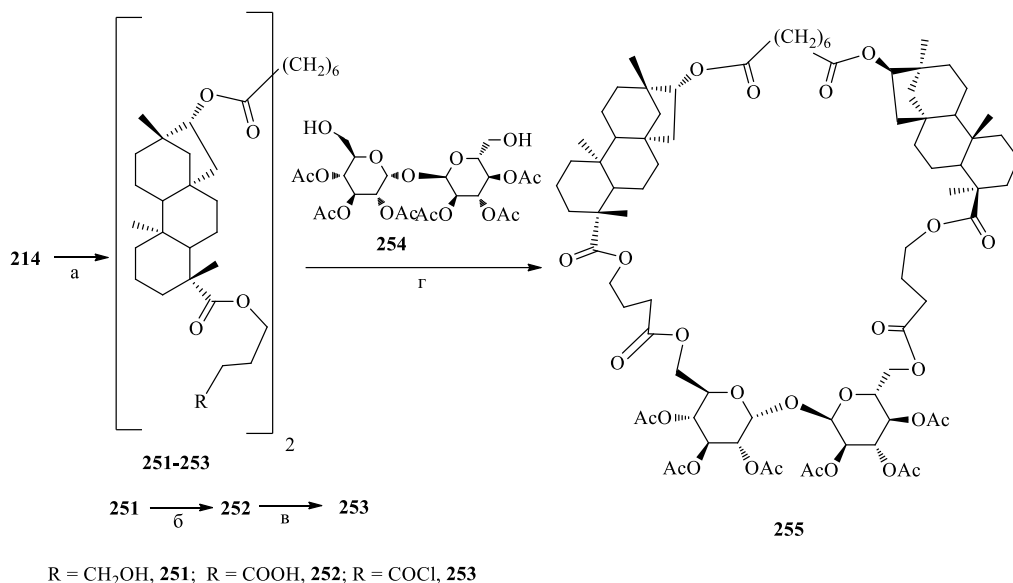
Схема 24



Реагенты и условия: а) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2Cl_2 , 21ч; б) $\text{Br}(\text{CH}_2)_9\text{Br}$, CH_3CN ;

Вышеприведенные методологии использованы в синтезе макроциклических гликотерпеноидов, включающих в структуру дигидроизостевиол и остатки углеводов. В синтезе макроциклического соединения **255** применяли конвергентную стратегию, включающую получение на предварительном этапе дитерпенового ациклического предшественника **253** и α,α' -трегалозы **254** (схема 25) [147]. В синтезе первого диэфир **214** вводили в реакцию с 1,4-бутандиолом с последующим превращением спиртовой функции в хлорангидридную. Дисахарид **254** получали из трегалозы селективными реакциями по гидроксиметиленовой группе. Взаимодействие дихлорангирида **253** с гексаацетилтрегалозой **254** проводили в условиях высокого разбавления (10^{-4} М) с получением макроциклического продукта **255** с выходом 7%.

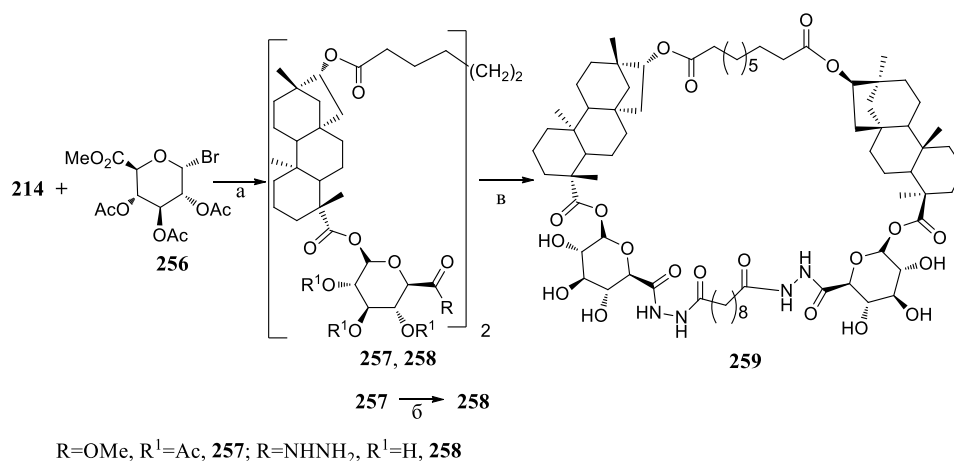
Схема 25



Реагенты и условия: а) $\text{HO}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$, CH_2Cl_2 , выход 60%; б) CrO_3 , H_2SO_4 , H_2O , ацетон, выход 88%; в) SOCl_2 , CH_2Cl_2 ; г) Et_3N , CH_2Cl_2 .

Более высокие выходы макроциклических соединений последнего типа получены реакцией с замыканием цикла с производными диэфиров гликозидов 16(S)-дигидроизоэстевиола. Так, взаимодействием дихлорангидрида себаценовой кислоты с дигидразидом бисглюкуронозида **258** получали макроциклический продукт **259** с выходом 30% (схема 26) [148, 149]. Диэфир **258** синтезировали реакцией дикислоты **214** с метиловым эфиром 2,3,4-три-*O*-ацетил-1-бром- α -*D*-глюкопирануроната **256** с последующей обработкой бис-глюкуронида **257** гидразингидратом.

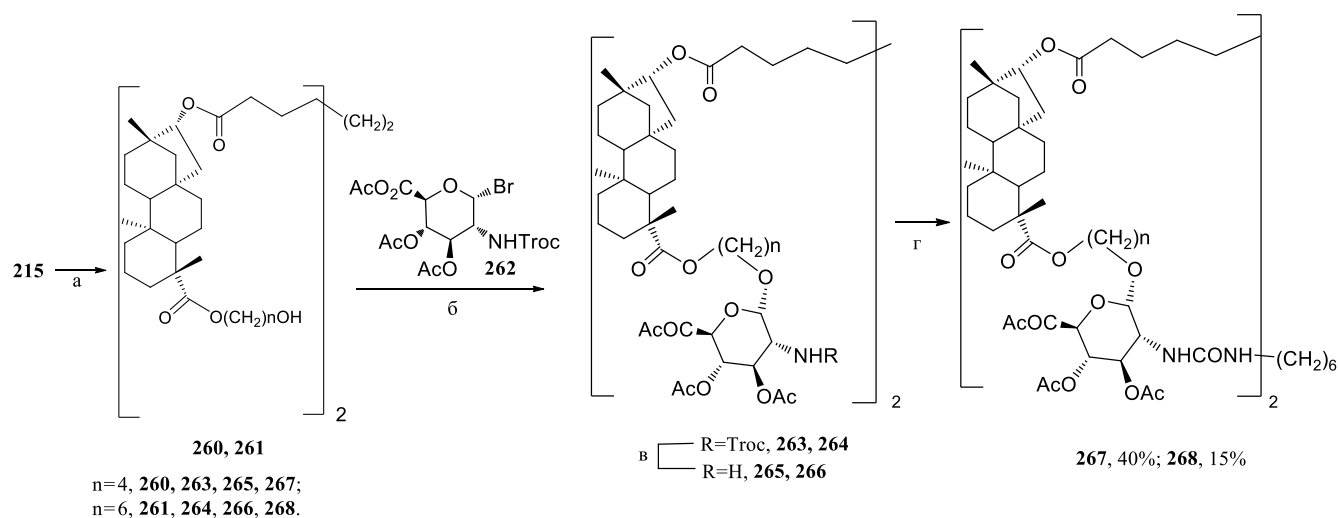
Схема 26



Реагенты и условия: а) ТБАБ, K_2CO_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, Δ , выход 56%; б): MeOH-CHCl_3 , $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 20°C , выход 90%; в) $\text{Cl}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, CHCl_3 -пиридин, 4-Å молекулярные сита, 20°C .

Аналогичный подход использован в синтезе макроциклических гликотерпеноидов на основе изостевиола и глюкозамина [150]. В синтезе ациклических предшественников **265** и **266** проводили взаимодействие дихлорангидрида **215** с соответствующим диолом, реакцию Кенигса–Кнорра **260** и **261** с гликозилбромидом **262** и последующее снятие трихлорэтоксикарбонильной защитной группы (Тroc) (схема 27). Макроциклизацию выполнили реакцией диаминов **265** и **266** с 1,6-гексан диизоцианатом; выход продуктов значительно зависел от длины линкера между сахарным и дитерпеновым фрагментами.

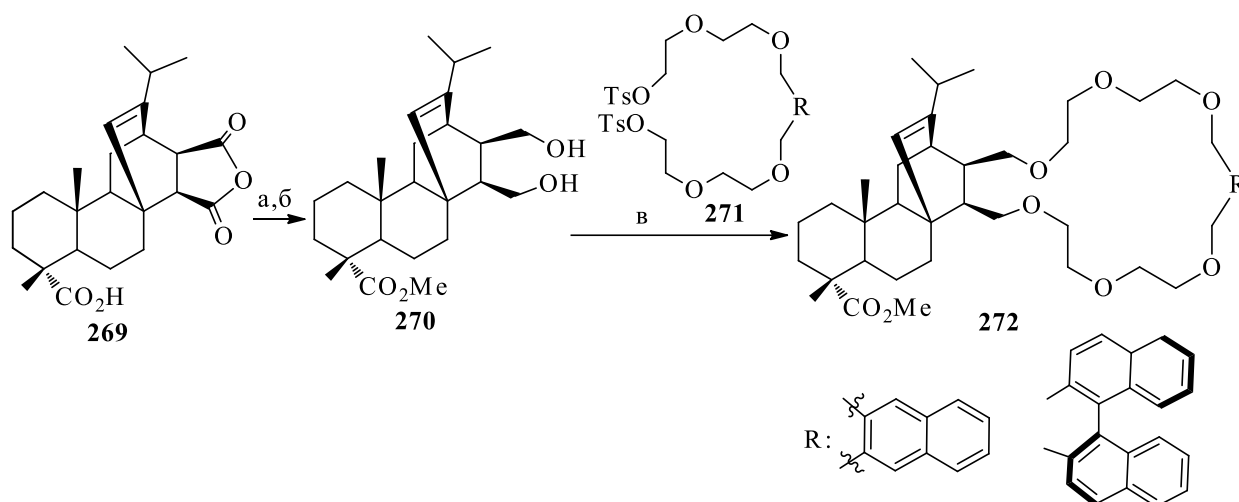
Схема 27



Реагенты и условия: а) $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ($n=4, 6$), CH_2Cl_2 ; б) ZnCl_2 , CH_2Cl_2 ; в) Zn , AcOH ; г) $\text{OSN}(\text{CH}_2)_6\text{NCO}$, CH_2Cl_2 .

Включение в состав краун-эфиров малеопимаровой кислоты **269** (продукта реакции Дильса-Альдера левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом) использовано в синтезе корандов **272**, способных к хиральному распознаванию оптически активных солей первичных аминов и аминокислот (схема 28) [151, 152, 153]. Ключевой реакцией синтеза макроциклических соединений является взаимодействие диола **270** с дитозилатами производных диэтиленгликоля **271** в условиях высокого разбавления. Несмотря на низкие выходы продуктов **272** (10-11%), предложенный подход характеризуется доступностью исходных соединений и малым числом стадий.

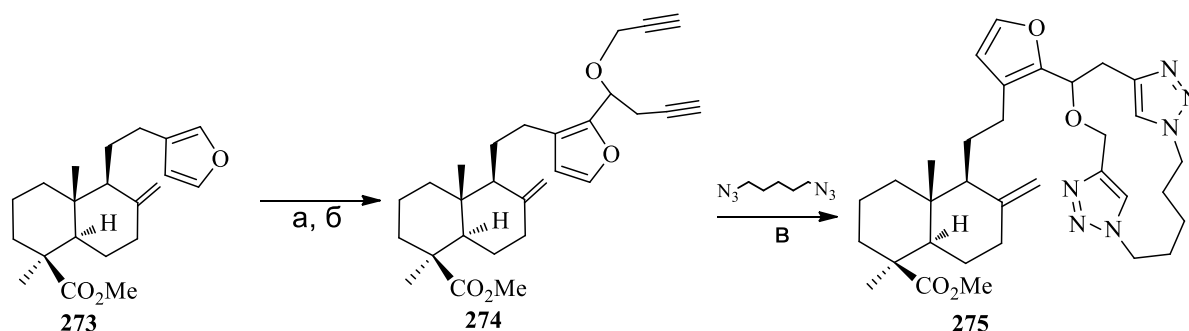
Схема 28



Реагенты и условия: а) PCl_3 , MeOH , Δ , 4ч; б) NaBH_4 , диоксан, Δ , 0.5ч;
в) NaN , ТГФ, Δ , 50ч

В синтезе макроциклических соединений на основе метилового эфира ламбертиановой кислоты **273** в ключевой стадии использовали Cu(I) -катализируемую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения. Структурное разнообразие синтезированных 1,2,3-триазолсодержащих макроциклических соединений основывалось на использовании различных диазидов [1,5-диазопентан, 1,10-диазодекан, 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этан и 1,2-бис-(2-азидоэтокси)этан] и диалкинильных производных ламбертиановой кислоты (четырёх типов с оксипропаргильными и метиленоксипропаргильными заместителями при атомах углерода C-17, C-18 и C-15, C-16 соответственно).

Схема 29



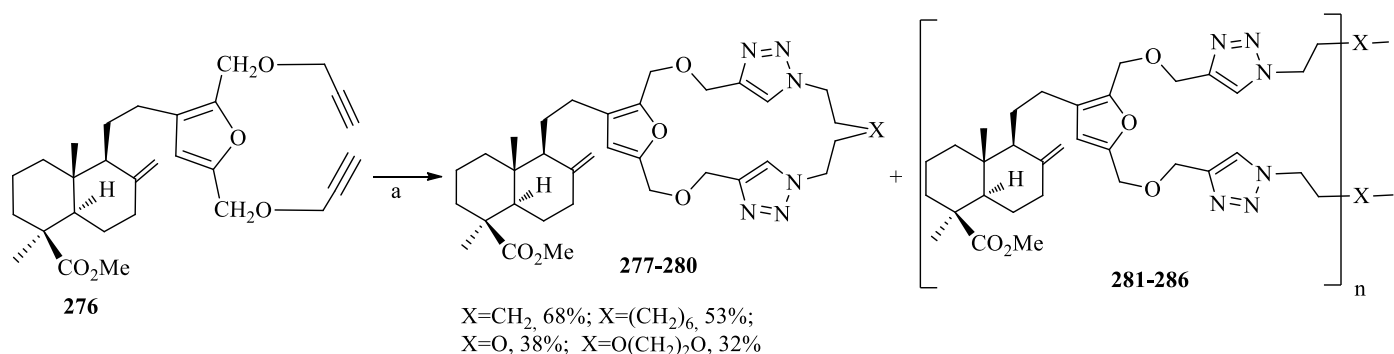
Реагенты и условия: а) ДМФА, POCl_3 , AcONa ; б) $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, Zn , NH_4Cl водн.; в) CuI , ДИПЕА, CH_3CN , 20°C

Так, синтез макроциклического соединения **275**, включающего в структуру два 1,2,3-триазольных цикла с алкил- и алкилокси- мостиками и подандную боковую цепь из метилламбертианата, выполнен реакцией диацетиленов **274** с 1,5-диазидопентаном. Взаимодействие проводили в присутствии CuI и ДИПЕА в ацетонитриле (0.05 М раствор

соединения **274**) при комнатной температуре с получением целевого соединения **275** с выходом 57% (схема 29) [154].

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 15,16-дипропаргиллоксиметиллабда-8,13,15-триена **276** с 1,5-дiazопентаном или 1,10-дiazодеканом в системе растворителей $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ (20:1, 0.05 М раствор **276**) в присутствии CuSO_4 и аскорбата натрия протекала с образованием соответствующих макроциклических соединений **277-278** и циклодимеров **281-282** (выходы **181** - 12%, **181** - 30%) (схема 30) [155]. В реакции диалкина **276** с 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном или 1,2-бис-(2-азидоэтокси)этаном, помимо бистриазольных **279-280** и тетратриазольных **283-284** (выходы **183** - 23%, **184** - 10%) макроциклических соединений также получали циклотримеры **285-286** (выходы **285** - 26%, **286** - 31%). Наиболее высокий выход бис(1,2,3-триазольного) макроциклического соединения получен в реакции с 1,5-дiazапентаном.

Схема 30

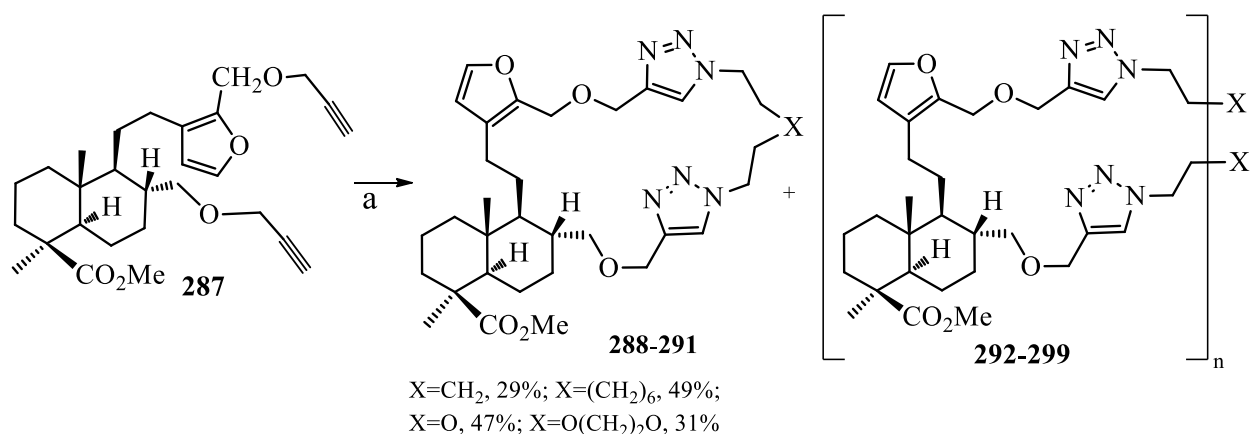


$\text{X} = \text{CH}_2$ **277**, **281**; $(\text{CH}_2)_6$ **278**, **282**; O **279**, **283**, **285**; $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ **280**, **284**, **286**; $n = 2$ **281-284**; 3 **285-286**.

Реагенты и условия: а) $\text{N}_3(\text{CH}_2)\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$ ($\text{X}=\text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_6$, O , $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), CuSO_4 , NaAsc , CH_2Cl_2 , 40°C

Макроциклические производные метилового эфира ламбертиановой кислоты по атомам углерода С-16 и С-17 получены на основе 16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]-17-(проп-2-ин-1-илокси)лабдадиена **287** (схема 31) [156]. Реакции последнего с приведенными диазидами во всех случаях протекали с образованием бистриазольных **288-291**, тетратриазольных **292-295** (выходы 11-19%) и гексатриазольных **296-299** (выходы **296** - 7%, **297** - 8%, **298** - 16%, **299** - 27%) макроциклических соединений, выходы которых в значительной степени зависели от длины линкера в диазидах. Для соединений **288-291** установлена способность связывания с ионами ртути Hg^{2+} .

Схема 31

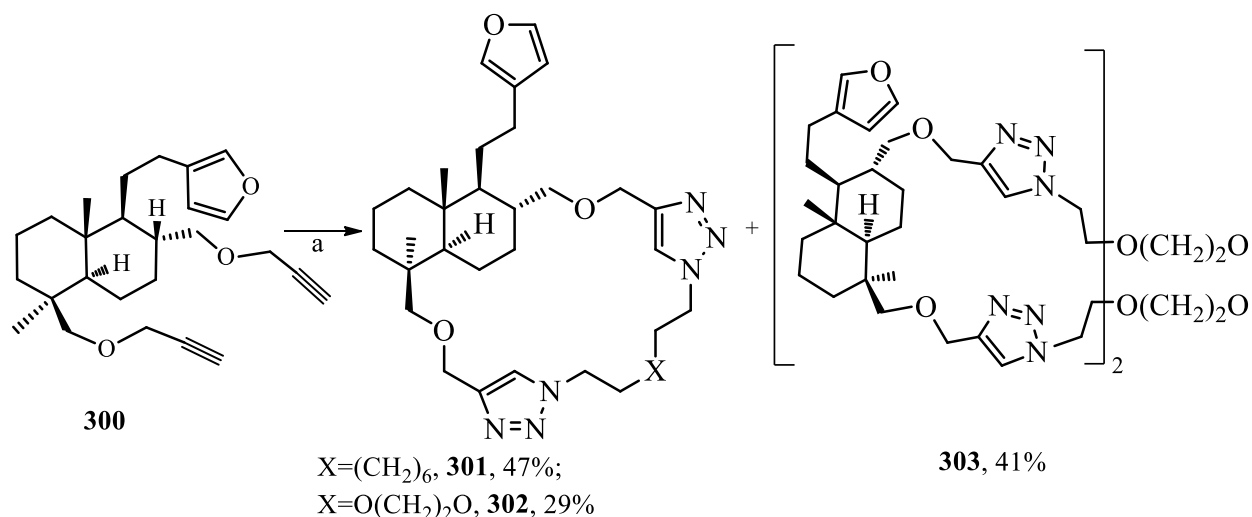


$X = \text{CH}_2$ **288**, **292**, **296**; $(\text{CH}_2)_6$ **289**, **293**, **297**; O **290**, **294**, **298**; $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ **291**, **295**, **299**;
 $n = 2$ **292-295**; 3 **296-299**.

Реагенты и условия: а) $\text{N}_3(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$ ($X = \text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_6$, O , $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), CuSO_4 , NaAsc , CH_2Cl_2 , 40°C

В реакции 17,18-дипропаргилоксиламбертианата **300** с 1,10-диазидодеканом получили макроциклическое соединение **301**, а с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном, помимо продукта макроциклизации **302**, выделили циклодимер **303** (схема 32) [157]. При взаимодействии диалкина **300** с 1,5-дiazопентаном наблюдали образование сложной смеси олигомерных продуктов. Соединение **301** проявило значительную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток меланомы (MEL-8) и моноцитной лимфомы человека (U-937) с CTD_{50} 3.77-4.67 мкМ.

Схема 32

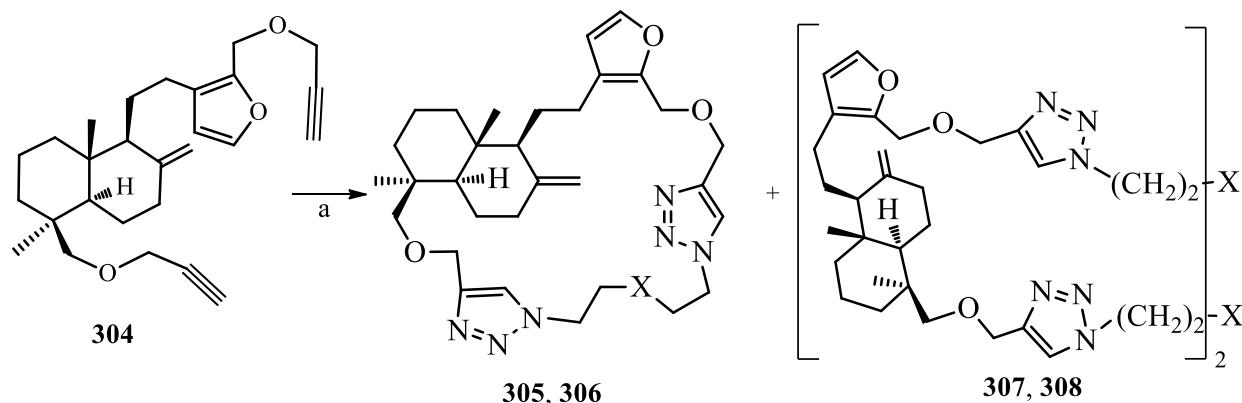


Реагенты и условия: а) $\text{N}_3(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$ ($X = (\text{CH}_2)_6$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), CuSO_4 , NaAsc , CH_2Cl_2 , 40°C

18-Пропаргилокси-16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]ламбертианат **304**, с наиболее удаленными по терпеновому скелету алкинильными заместителями, в реакции с 1,10-дiazидодеканом дает макроциклические соединения **305** и **307** (циклодимер с 4

тетраэриазольными фрагментами) с выходами 12% и 36% соответственно (схема 33) [158]. При взаимодействии **304** с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном макроцикл **306** и циклодимер **308** получены с выходами 12%.

Схема 33



$X=(\text{CH}_2)_6$, **305, 307**; $X=\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$, **306, 308**

Реагенты и условия: а) $\text{N}_3(\text{CH}_2)\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$ ($X=(\text{CH}_2)_6$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), CuSO_4 , NaAsc , CH_2Cl_2 , 40°C

Таким образом, синтез макроциклических соединений на основе природных метаболитов дитерпенового ряда ограничен стевииолом, изостевииолом, ламбертиановой и малеопимаровой кислотами. В качестве основных методов формирования макроциклического остова использовали реакции дикислот или диолов с дитозилатами, диолов с дихлорангидридами дикислот и 1,3-диполярное циклоприсоединение диазидов к диалкинам.

Заключение

Макроциклические дитерпеноиды цембранового, ятрофанового, латиранового и ингенанового рядов широко представлены в растениях и морских организмах (кораллах и губках). Богатым источником дитерпеноидов ятрофанового, латиранового и ингенанового рядов являются растения семейства молочайные *Euphorbia* sp. Высокий потенциал указанных дитерпеноидов в получении новых противоопухолевых, противовирусных и антибактериальных агентов стимулирует развитие работ по их полному синтезу и проведению направленных трансформаций. В последние годы значительное развитие получили исследования по созданию селективных методов макроциклизации, включая как классические методы селективной внутримолекулярной циклизации, так и каталитические варианты, в том числе, реакции метатезиса.

В последнее время значительное внимание привлекает синтез макроциклических соединений на основе ди- три- и тетрациклических дитерпеноидов. Это прежде всего обусловлено значительной биологической активностью природных гликотерпеноидов

(гликофанов) сифонозидов, макроциклических производных таксоидов. Кроме того, макроциклические молекулы могут служить каркасами для разработки белковых лигандов и ингибиторов. В этом плане представляет интерес создание структур, включающих жесткий хиральный остов, который может проявить повышенную протеолитическую способность и уникальные амфифильные свойства. При этом множественность реакционных центров и их ориентация способны обеспечить большую специфичность связывания по сравнению с линейными исходными соединениями. Способы макроциклизации ди-, три- и тетрациклических дитерпеноидов базируются, в основном, на классических методах и подходах. В литературе представлены успешные примеры построения макроциклических гликотерпеноидов с использованием гликозидных фрагментов, полученных из *D*-(+)-глюкуроно-3,6-лактона.

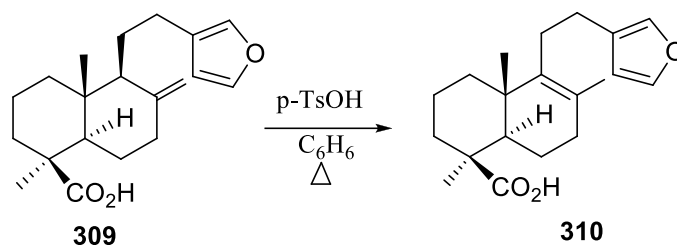
Выявление в ряду макроциклических дитерпеноидов соединений с селективной антитуберкулезной и противоопухолевой активностью позволяет судить о высокой перспективности исследований в области синтеза макроциклических соединений на основе дитерпеноидов.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 ВЫБОР ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доступным фурановым лабданоидом является ламбертиановая кислота (**309**) и ее метиловый эфир (**273**). На основе этих соединений синтезированы разнообразные производные по фурановому циклу, в том числе макрогетероциклические структуры. Изомеризацией 8(17)-двойной связи ламбертиановой кислоты **309** синтезировали природный лабданоид фломизоиковую кислоту (15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овая кислота) (**310**) (схема 34) [159]. Это соединение выделено в качестве вторичного метаболита Зопника клубненосного *Phlomis tuberosa* [161].

Схема 34

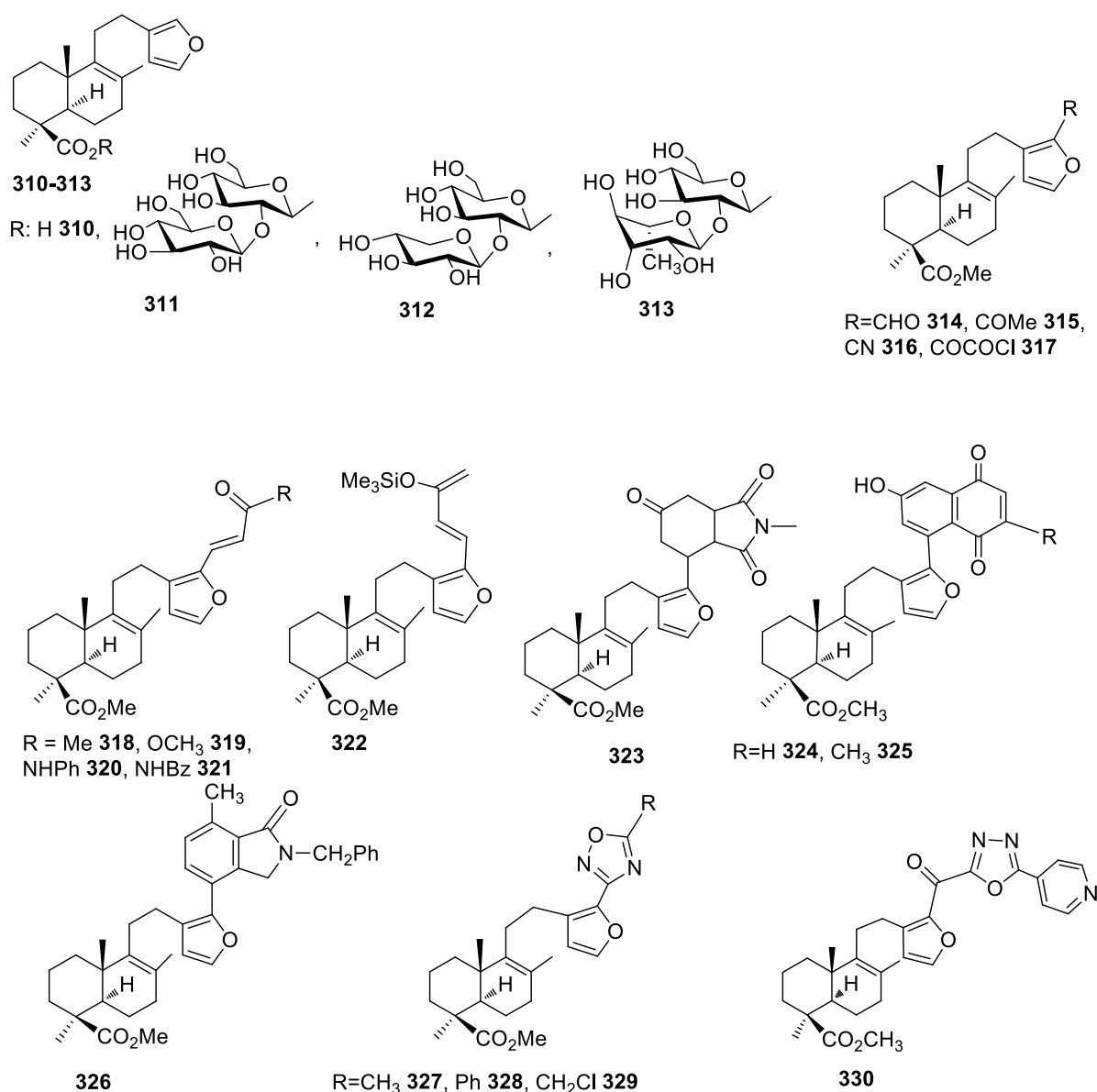


Фломизоиковая кислота **310** впервые получена как продукт ферментативного гидролиза растительных гликозидов – фломизозида IV (**311**) и фломизозида III (**312**) (рис. 14), содержащихся в лекарственном растении *Phlomis younghusbandii* Mukerg [160, 161]. Позднее, дитерпеноид (**310**) идентифицирован как агликон в эремостахиине (**313**) (eremostachiin), выделенном из метанольного экстракта корневищ *Eremostachys glabra* Boiss [162, 163]. Растения семейства губоцветных *E. glabra* Boiss и *P. younghusbandii* Mukerg применяются как местные анальгетики при лечении лихорадки и кашля, а настойку из *P. tuberosa* принимают при воспалительных процессах в легких, бронхите, лихорадке, геморрое и некоторых заболеваниях нервной системы. При изучении биологической активности фломизоиковой кислоты (**310**) было найдено, что острая токсичность LD₅₀ *in vivo* составляет 633 мг/кг; в дозе 10 мг/кг соединение обладает анальгетической активностью в тесте химического раздражения на уровне препарата сравнения анальгина [164]. Известно также, что соединение (**310**) в микромолярных концентрациях ингибирует фермент α-глюкозидазу (IC₅₀=0.482±0.019) [160, 162]. Ингибиторы последнего представляют интерес как сахароснижающие агенты в лечении диабета II типа и связанных с ним заболеваний. Гликозид (**312**) проявляет значительную антиоксидантную активность (DPPH-тест) [162].

Выполненные синтетические трансформации включали получение различных амидов фломизоиковой кислоты, производных по фурановому циклу, в том числе гетероциклического

строения (рис. 14). Производные по фурановому циклу представлены фуранолабданоидами с карбонильным **314**, нитрильным **316**, 2-хлор-2-оксоацетильным **317**, карбонилвинильными **318-321** и 16-триметилсилоксибутадиенильным **322** заместителями; на их основе предложены методы получения 16-(2-метилоктагидроизоиндолин-1,3,6-трион)лабдатриенов **323**, производных изоиндолин-1-она **326** и 6-гидрокси-1,4-нафтохинона **324-325**, а также введены 2-оксо-5-(арил)-1,3,4-оксадиазолильные **327-329** и 1,2,4-оксадиазолильные **330** заместители в положение С-16 лабданового остова [165, 166, 169, 168].

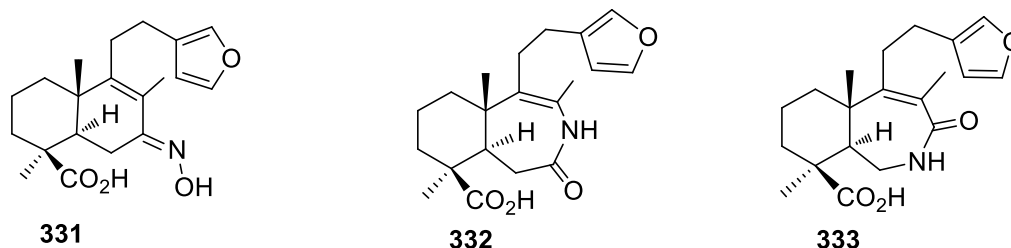
Рисунок 14



Проведены превращения, протекающие с более глубокими структурными изменениями строения исходной молекулы. Окислительными превращениями по терпеновому скелету выполнен синтез 7 α -гидрокси- и 7-оксопроизводных фломизоиковой кислоты [166].

Перегруппировкой Бекмана 7-кетоксима **331** фломизоиковой кислоты получены терпеновые октагидро-1*H*-бензоазепиновые производные **332-333** [166].

Рисунок 15



Исследования биологической активности азотсодержащих производных фломизоиковой кислоты выявили перспективные противоопухолевые и цитотоксические агенты. Так, *N,N'*-(гексан-1,6-диил)-бис-(15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-4-карбоксамид) проявляет цитотоксичность *in vitro* в отношении опухолевых клеток человека МТ-4 (Т-клеточная лейкемия), MEL-8 (злокачественная меланома), ВТ-474 и MDA-MB-231 (рак молочной железы) и противоопухолевую активность *in vivo*, выражающуюся в задержке роста прививаемой животным злокачественной опухоли [167]. Для производного метилового эфира фломизоиковой кислоты по фурановому циклу с (5-хлорметил)-1,2,4-оксадиазольным заместителем **329** показано, что цитотоксическое действие в отношении лимфоидных опухолевых клеток человека U-937 и рака молочной железы MCF-7 связано с индукцией апоптоза опухолевых клеток [165].

Как видно, фломизоиковая кислота и ее производные обладают ценной биологической активностью. Предложенные ранее в лаборатории способы получения фломизоиковой кислоты и ее метилового эфира **338** [170] обусловили возможность выделения этих хиральных веществ в группу соединений-лидеров. В связи с этим, в настоящей работе, в плане поиска новых перспективных направлений модификации фломизоиковой кислоты и получения новых соединений с выраженным и селективным биологическим действием предусматривалось решение следующих **задач**:

- предложить рациональные схемы синтеза пропаргилокси- и пропаргиламинопроизводных 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена.
- разработать методологию получения 1,2,3-триазольных гликозидов фломизоиковой кислоты.
- изучить закономерности взаимодействия лабданоидных алкинов с азидами сахаров (α -D-глюкозы, D-галактозы, D-ксилозы, L-арабинозы и метилового эфира D-глюкуроновой кислоты).

- разработать эффективный способ получения дигидразида 18-глюкопиранозидуроно-16-[(метиламинометил)-N-глюкопиранозидуроно-1,2,3-триазолил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена.

- установить перспективные направления, приводящие к синтезу новых типов макрогетероциклических соединений лабданового ряда и оптимизировать условия их получения; изучить координационные свойства макроциклических соединений.

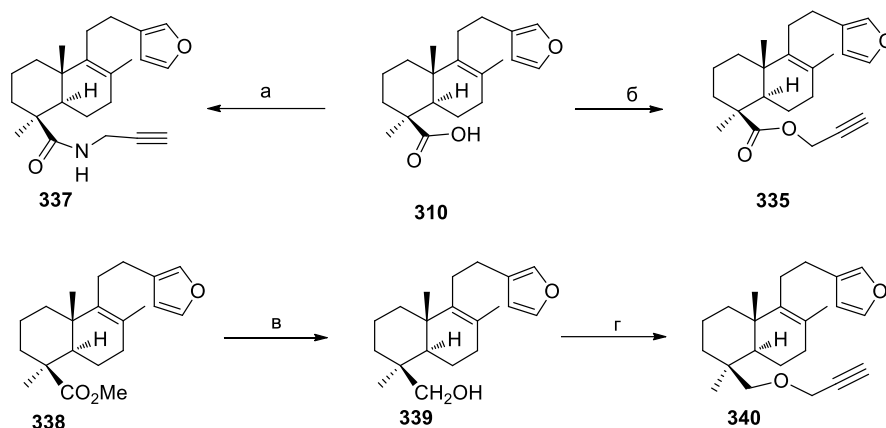
- получить данные по взаимосвязи структура - биологическая активность новых гетероциклических и макрогетероциклических производных 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена.

2.2 СИНТЕЗ ПРОПАРГИЛОКСИ- И ПРОПАРГИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫХ 15,16-ЭПОКСИ-8(9),13(16),14-ЛАБДАТРИЕНА

Общие методы синтеза гликозидов, заключающиеся в гликозилировании с использованием гликозильных доноров, являются трудоемкими и ограничены набором возможных заместителей в исходных соединениях [171, 172]. Недавно описано успешное использование Cu-катализируемого 1,3-циклоприсоединения тритерпеноидных алкинов к азидам сахаров (CuAAC -реакция) в синтезе ряда биоконъюгатов типа тритерпеновая кислота - гликозид [173, 174, 175], содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент в качестве линкера.

Синтез алкинильных производных фломизоиквой кислоты **310** по кислотной группе представлен на схеме 35. Реакцией фломизоиквой кислоты **310** с пропаргилбромидом **334** в присутствии карбоната калия в ДМФА получен ее пропаргильный эфир **335** (выход 79%). Амид **337** получен с выходом 75% реакцией хлорангирида фломизоиквой кислоты с гидроклоридом пропаргиламина **336** в присутствии триэтиламина. Наше внимание привлекла возможность получения алкиниллабдатриена **340**. Мы нашли, что восстановление метилового эфира фломизоиквой кислоты **338** легко протекает при действии LiAlH_4 в ТГФ. В результате восстановления выделили 18-(оксиметил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен **339** с выходом 97%. Реакцией *O*-пропаргилирования спирта **339** действием пропаргила бромистого **334** в присутствии NaN в ДМФА получили алкиниллабдатриеновое производное **340**.

Схема 35.

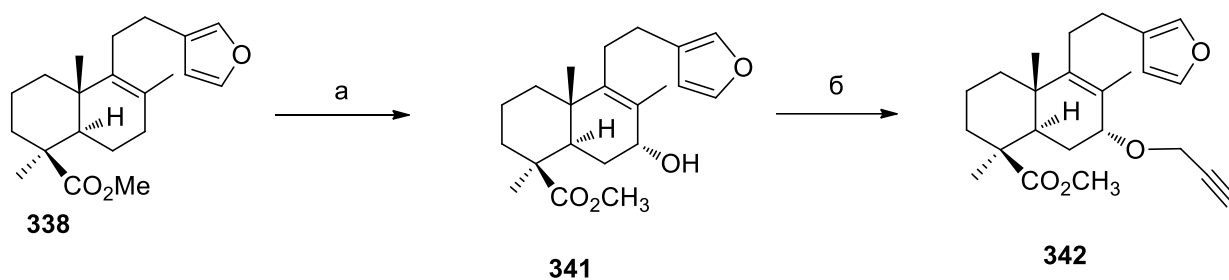


Реагенты и условия: а) 1. $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 ; 2. $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NH}_2 \times \text{HCl}$ **336**, NEt_3 , CH_2Cl_2 ;

б) $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ **334**, K_2CO_3 , ДМФА; в) LiAlH_4 , ТГФ; г) $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ **334**, NaN , ДМФА.

Известно, что природные 7-кето- и 7-гидроксифуранолабданоиды обладают антибактериальной [176] и противоопухолевой активностью [177]. В связи с этим представляло интерес провести модификацию с введением гликозилтриазольного заместителя в цикл В по положению С-7 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена. Синтез метил-7(*R*)-(пропаргилокси)лабдатриеноата **342** осуществлен согласно схеме 36. Аллильным окислением метилового эфира фломизоиквой кислоты **338** диоксидом селена (IV) в диоксане получали 7 α -гидрокси-производное **341** [169] и далее вводили его в реакцию с пропаргиллом бромистым **334** в ДМФА в присутствии гидрида натрия (выход 55%).

Схема 36

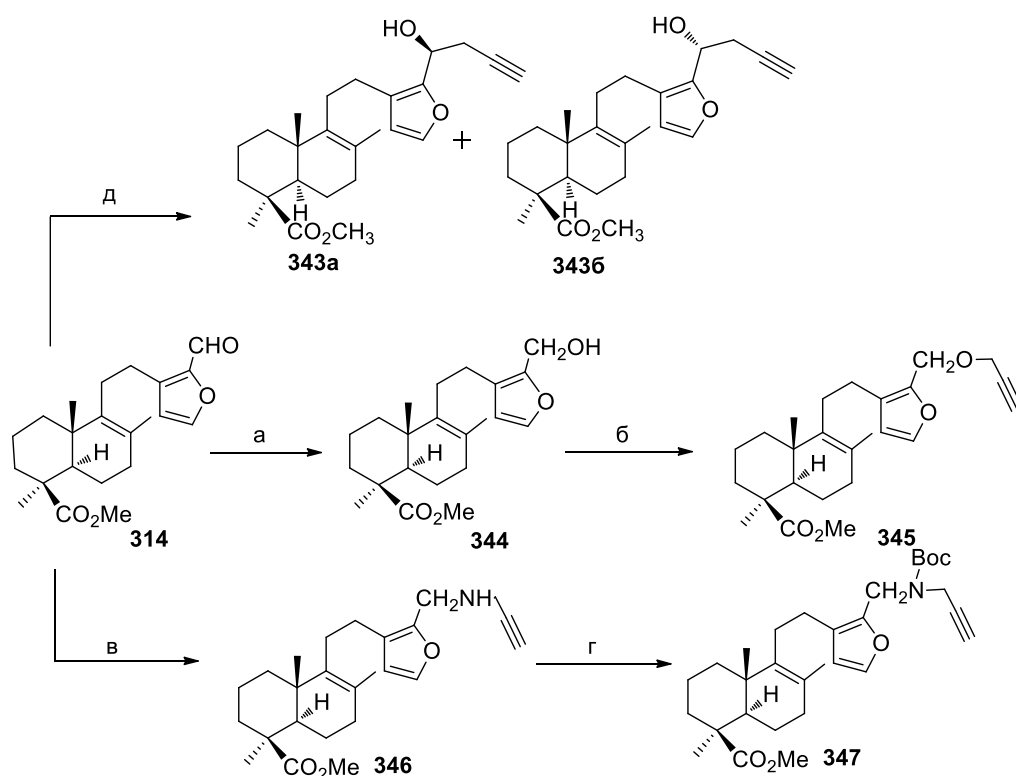


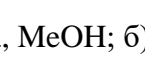
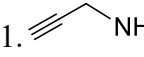
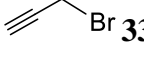
Реагенты и условия: а) SeO_2 , диоксан; б) $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ **334**, NaN , ДМФА.

В качестве исходного соединения для получения алкинов по фурановому циклу использовали метил 16-формиллабдатриеноат **314**, который получали формилированием фуранолабданоида **338** по Вильсмайеру-Хааку в условиях работы [2048]. Взаимодействие альдегида **314** с пропаргиллом бромистым **334** в присутствии активированной цинковой пыли в системе растворителей ТГФ - водн. NH_4Cl протекало с образованием трудноразделимой смеси

1'(*R*)- и 1'(*S*)-диастереомеров (соотношение ~1:1) дитерпеноидных гомопропаргильных спиртов **343a,б** (выход 66%) (схема 37). Синтез 16-пропаргил оксиметильного производного **345** включал последовательное восстановление метил 16-формилфломизоикоата **314**, действием боргидрида натрия до соответствующего терпеноидного спирта **344** и взаимодействие последнего с пропаргилбромидом **334** в ацетонитриле. Выход соединения **345** составил 48%. Синтез пропаргиламинометильных производных **346, 347** включал восстановительное аминирование метил 16-формилфломизоикоата **314**, которое протекало по следующей последовательности: обработка гидрохлорида пропаргиламина **336** триэтиламином, взаимодействие образующегося пропаргиламина с терпеновым альдегидом и последующее восстановление имина боргидридом натрия в метаноле. Соединение **346** выделяли с выходом 80%. Введение *tert*-бутоксикарбонильной (Вос) группы в метил-16-(пропаргиламинометил)лабдатриеноат **346** проводили реакцией с (Вос)₂O в хлористом метиле в присутствии триэтиламина, выход карбамата **347** практически количественный.

Схема 37



Реагенты и условия: а) NaBH₄, MeOH; б)  **334**, NaH, CH₃CN; в) 1.  **336**, NEt₃, CH₂Cl₂; 2. NaBH₄, MeOH; г) (Вос)₂O, NEt₃, CH₂Cl₂, ткомн., 24ч; д)  **334**, Zn, NH₄Cl, ТГФ.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными ИК-, УФ-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектров и элементного анализа. ИК спектры соединений (**335, 337, 340, 342, 343а,б, 345, 347**) содержат интенсивные полосы поглощения в области 2117-2120 см^{-1} , характерные для валентных колебаний терминальной $\text{C}\equiv\text{C}$ связи. В спектрах ЯМР ^1H указанных соединений в области 2.46-2.49 м.д. регистрируется сигнал протона терминальной ацетиленовой связи, которой в спектрах ЯМР ^{13}C отвечают сигналы при δ 70.28-74.42 м.д. и δ 77.15-80.22 м.д..

2.3 СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНЫХ ГЛИКОЗИДОВ ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТЫ

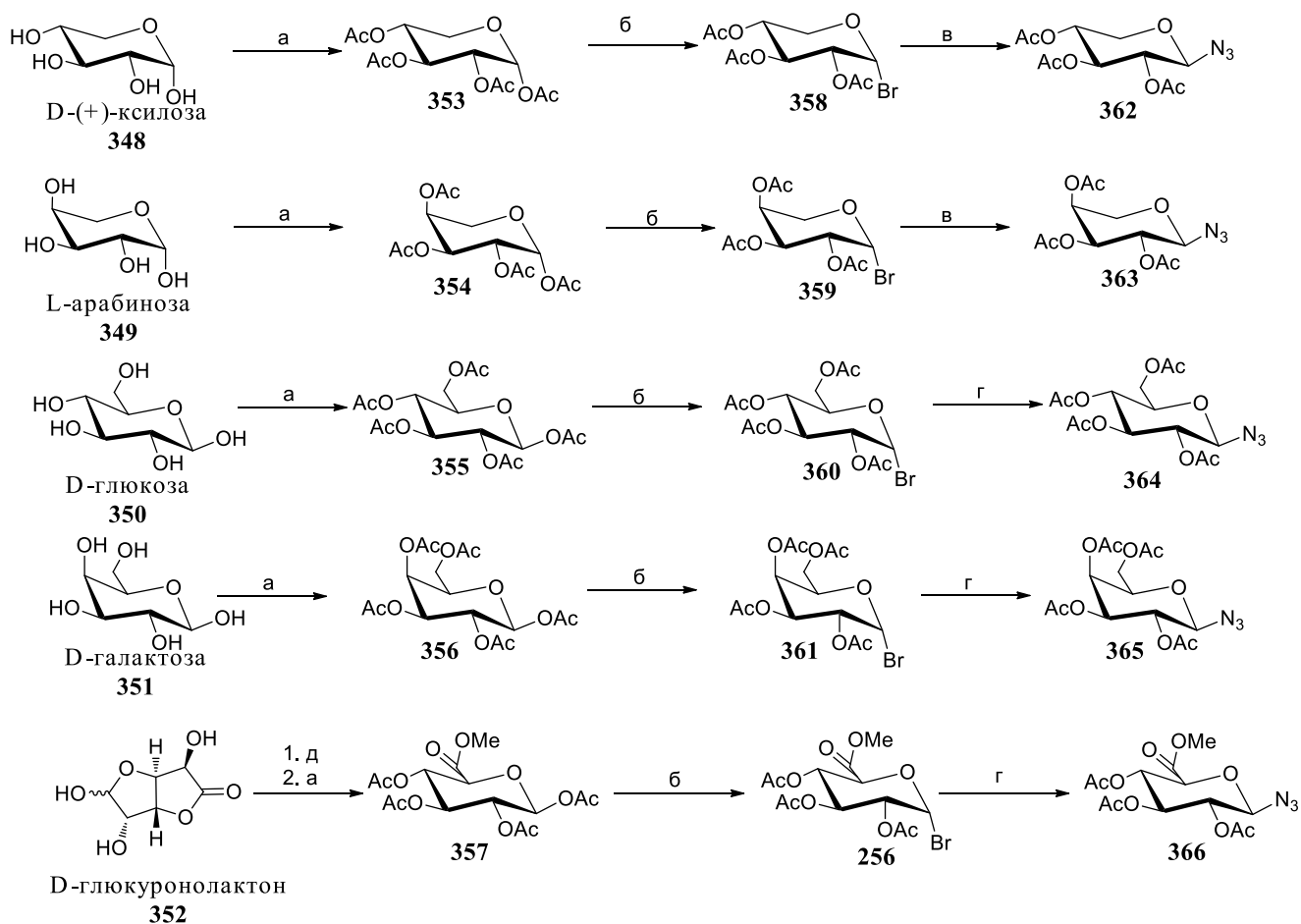
Дитерпеновые гликозиды - хорошо известный класс природных соединений, обладающий широким спектром биологической активности. Например, коммерчески доступный подсластитель стевииозид, содержащий в структуре три молекулы глюкозы и стевииол (13-гидроксикаур-16-ен-18-овая кислота) в качестве агликона, проявляет противовоспалительную, противоопухолевую, антидиабетическую активность, и свойства кардиопротектора [178]. Среди фурансодержащих гликозидов клероданового ряда найдены соединения, проявляющие иммуномодулирующие свойства и значительное противоопухолевое действие через индукцию апоптоза и аутофагии по митохондриальному пути [179, 180]. В ряду лабдановых гликозидов описаны ингибиторы продукции NO, противогрибковые и цитотоксические агенты [181, 182, 183]. Сахарный фрагмент в структуре гликозидов обеспечивает более высокую растворимость и улучшенные абсорбционные и фармакологические свойства [184]. Дополнительно, введение углеводных остатков способствует адресной доставке соединения и снижению уровня его токсичности. В этой связи интерес представляет получение гликозилированных производных фломизоиковой кислоты.

Полученные при этом производные 18- β -глицирретовой кислоты обладают значительной противоопухолевой активностью [172, 185], а в ряду триазольных гликоконъюгатов урсоловой и олеоноловой кислот обнаружены эффективные ингибиторы гликогенфосфорилазы [186]. Использование CuAAC реакции в синтезе гликозил-лабданоидных гибридов не исследовалось, хотя модификация структуры с введением триазольных заместителей в молекулу лабдановых дитерпеноидов [187, 188, 189, 190] позволяет синтезировать перспективные противоопухолевые агенты.

В настоящей части работы осуществлен синтез оригинальной серии гликозилированных триазолилзамещенных фуранолабданоидов CuAAC-реакцией гликозилазидов с алкинильными производными фломизоиковой кислоты [191].

Азиды **362–366** получали из *D*-(+)-ксилозы **348**, *L*-арабинозы **349**, α -*D*-глюкозы **350**, *D*-галактозы **351** и *D*-глюкуронолактона **352** соответственно, путём исчерпывающего ацелирования, взаимодействия ацетатов с HBr в уксусной кислоте и реакции бромпроизводных с азидом натрия (схема 38). Физико-химические характеристики гликозилазидов **362–366** соответствуют описанным в литературе [192-196].

Схема 38

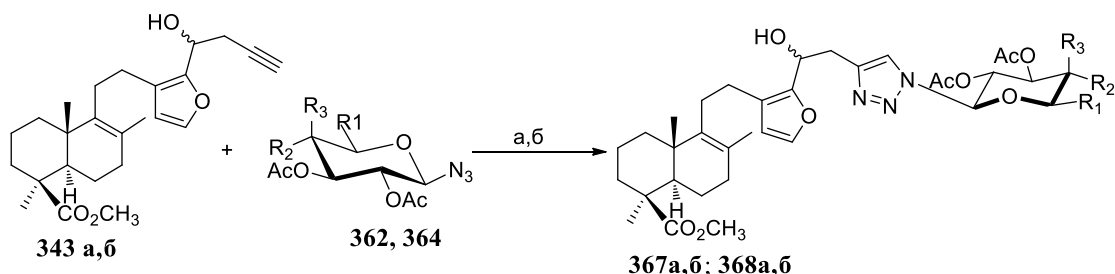


Реагенты и условия: а) Ac_2O , пиридин; б) HBr насыщенная $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$; в) NaN_3 в водн. ацетоне; г) NaN_3 , ТБАБ, NaHCO_3 водн., CH_2Cl_2 ; д) NaOH в метаноле.

Реакцию стереоизомерных пропаргилметиллабдатриеноатов **343а,б** с 2,3,4-три-*O*-ацетил- β -*D*-ксилопиринозилазидом **362** проводили в ацетонитриле в присутствии ДИПЕА и каталитического количества CuI в течение 24 ч при комнатной температуре. В результате реакции выделили смесь метил 2-(1*R*)- и 2-(1*S*)-гидрокси-[(2,3,5-три-*O*-ацетил- β -*D*-ксилопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]этиллабдатриеноатов **367а,б** с выходом 40%. При проведении реакции производных лабданоида **343а,б** с азидом **362** в присутствии каталитического количества $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия в водном хлористом метиле при нагревании до 40°C выход продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения **367а,б** составил

65%. При взаимодействии гомопропаргильных спиртов **343a,б** с 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-галактопиранозилазидом **364** в условиях катализа $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия выделяли лабданоидные гликоконъюгаты **368a,б** (схема 39).

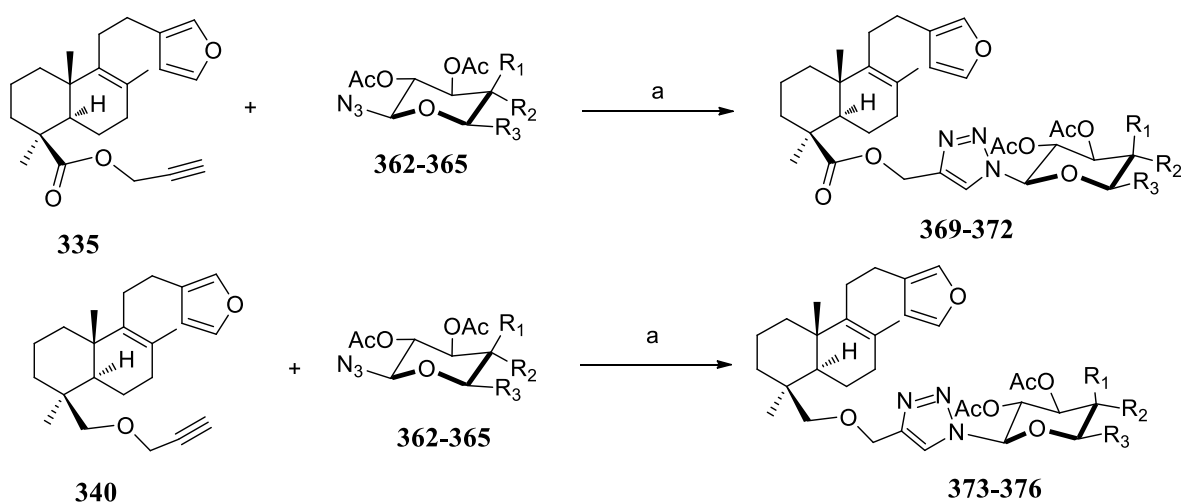
Схема 39



Реагенты и условия: а) CuI , DIPEA, CH_3CN , 24 ч, выход **367a,б** 40%; б) $\text{CuSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$, AscNa, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C , 24 ч, выход **367a,б** 65%; **368a,б** (38%)

Для последующего проведения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкиниллабданоидов с гликозилазидами были выбраны условия «б»). Реакцию пропаргильного эфира фломизоиковой кислоты **335** с гликозилазидами **362–365** проводили при нагревании эквимольных количеств реагентов в водном хлористом метиле (1:10 по объёму) в присутствии 0.20 экв. пентагидрата сульфата меди (II) и 1 экв. аскорбата натрия; N-гликозил-1,2,3-триазолы **369–372** выделили с выходами 78-85% (схема 40). В аналогичных условиях проводили взаимодействие алкиниллабдатриена **340** с азидами сахаров **362–365** с получением гликозилированных триазолилзамещенных фуранолабданоидов **373–376** с выходом 65-74%.

Схема 40

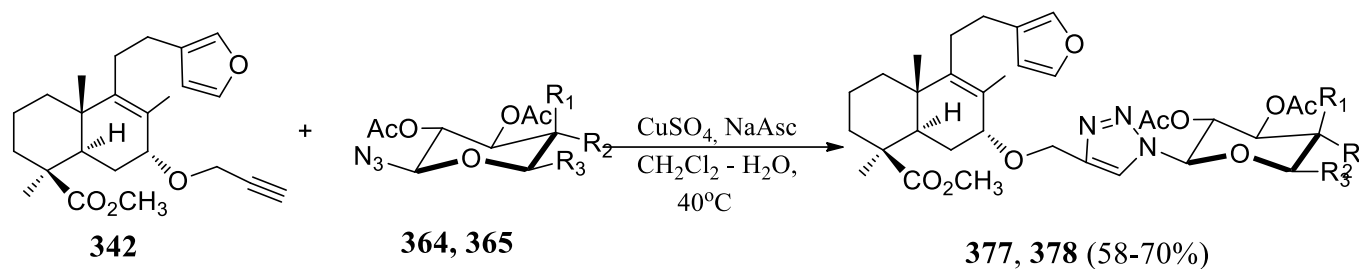


Реагенты и условия: а) CuSO_4 , AscNa, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C , 24 ч.

Образование 1,2,3-триазольного цикла в реакциях ацетиленовых производных лабданоидов **343а,б**, **335** и **340** с азидами **362 - 365** следует из спектральных данных соединений **367а,б - 376**. В слабом поле спектров ЯМР ^1H этих соединений присутствует синглетный сигнал, отвечающий протону триазольного фрагмента (δ 7.49-8.07 м.д.), а спектрах ЯМР ^{13}C , наблюдаются дублеты в областях для $\text{C}^{3'}$ δ 119.96-121.51 м.д. и синглет для $\text{C}^{2'}$ в диапазоне δ 144.69-146.32 м.д. Кроме этого, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **367а,б - 376** содержат набор характеристичных сигналов фуранолабданоида и ацетоксигликозидного заместителя. Для соединений **367а,б** и **368а,б** наблюдаются двойные сигналы протонов фуранового цикла, H^{14} (6.22, 6.23 м.д. и 6.23, 6.24 м.д.) и H^{15} (7.26, 7.29 м.д. и 7.27, 7.29 м.д.), сигналы протонов триазольного цикла $\text{H}^{3'}$ (7.39, 7.49 м.д. и 7.57, 7.60 м.д.), сигналы протона при атоме углерода, у которого происходит рацемизация (4.93, 5.00 м.д. и 4.97, 5.04 м.д.) соответственно. Следует отметить, что пропаргильные производные по 18-ому положению **335** и **340** характеризуются высокой активностью в CuAAC-реакции с гликозиламидами.

В синтезе N-гликозил-1,2,3-триазольных производных фломизоиковой кислоты по терпеновому скелету проводили взаимодействие метил-7-(R)-(пропаргилокси)лабдатриеноата **342** с гликозиламидами **364-365** в выше приведенных условиях. Выход продуктов **379-380** составил 58-70% (схема 41).

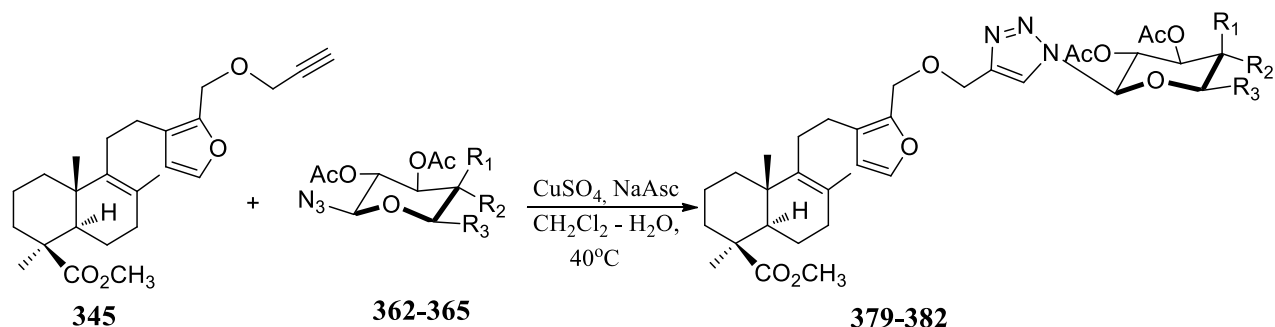
Схема 41



$\text{R}_1 = \text{OAc}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OAc}$ (**364**, **377**); $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OAc}$, $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OAc}$ (**365**, **378**)

Взаимодействие метил-16-(пропаргилосиметил)лабдатриеноата **345** с гликозиламидами **362-365** (40°C , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и AscNa , 10 ч) приводит к образованию N-гликозил-1,2,3-триазолов **379-382**, выделенных с выходом 50-63%. (схема 42)

Схема 42



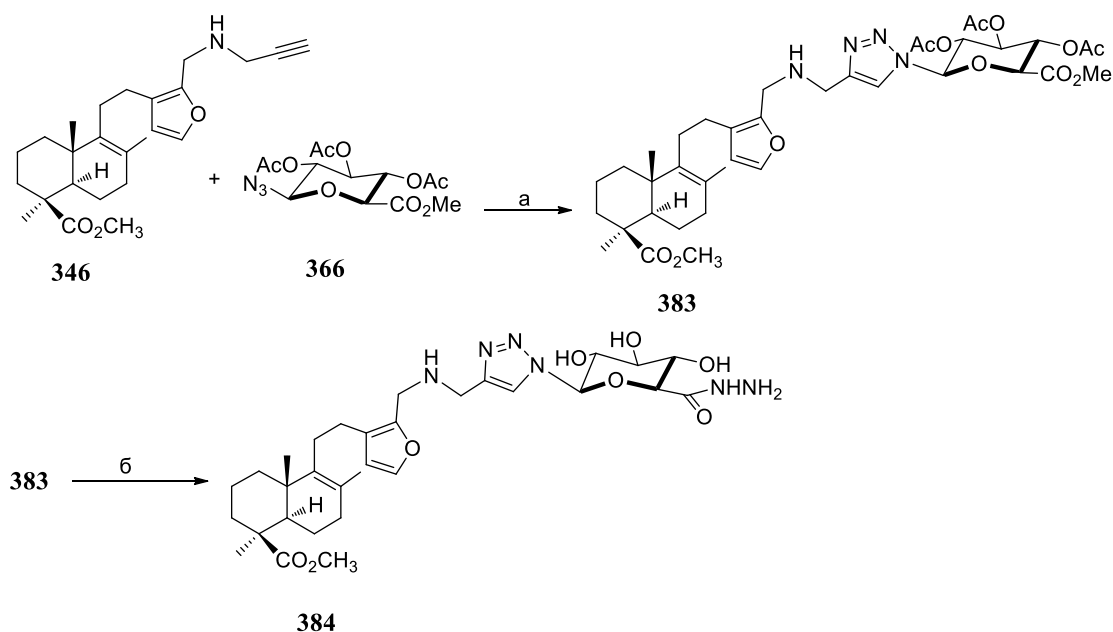
$R_1 = R_3 = H; R_2 = OAc$ (**362, 379**); $R_1 = OAc, R_2 = R_3 = H$ (**363, 380**); $R_1 = OAc, R_2 = H, R_3 = CH_2OAc$ (**364, 381**); $R_1 = H, R_2 = OAc, R_3 = CH_2OAc$ (**365, 382**)

В спектрах ЯМР 1H и ^{13}C соединений **369-382** присутствует характерный набор сигналов фуранолабданового фрагмента и ацетоксигликозильного заместителя. В спектрах ЯМР 1H в слабой области поля наблюдается характерный синглетный сигнал протона 1,2,3-триазольного цикла (δ 7.49-8.07 м.д.). Атомам углерода указанного гетероцикла в спектрах ЯМР ^{13}C соответствуют сигналы при δ 119.96-121.51 м.д. (дублет атома C-3' в спектрах, записанных в режиме JMOD) и δ 144.69-146.32 м.д. (синглет атома C-2'). Эти данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов в результате CuAAC реакции [197]. β -Конфигурация фрагмента моносахарида в соединениях **369-382** после реакции осталась неизменной в структуре конъюгатов. Анализ спектров ЯМР 1H показал, что константа спин-спинового взаимодействия сигнала атома водорода аномерного центра при C-1'' 8.1-9.3 Гц, что характерно для *транс*-положения заместителей при атомах углерода C-1'' и C-2'' [198].

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения метил-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-азидо- α -*D*-глюкопирануроната **366** к 16-(пропаргиламинометил)лабдатриену **346** в вышеописанных условиях [$CuSO_4 \cdot 5H_2O$, аскорбат натрия, $CH_2Cl_2-H_2O$ (20:1), $40^\circ C$] не протекала; из реакционной смеси выделили исходные соединения. Необходимо отметить, что аналогичные результаты получены в реакции **366** с 16-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабдатриеноатом **347**. При проведении реакции в условиях, предложенных в работе [199], а именно использование в качестве восстановителя двухвалентной меди Cu(II) *D*-глюкозы и системе растворителей ДМСО-вода при $70^\circ C$, мы также не наблюдали образование целевого триазола. Более успешным оказалось проведение реакции алкина **346** с азидом **366** в присутствии CuI, диизопропиламина в безводном CH_3CN при комнатной температуре. В результате *N*-глюкуронозид-1,2,3-триазол **383** выделили с выходом 55%.

О-Деацелирование сахарного фрагмента проводили несколькими способами согласно литературным методикам. После обработки полиацелированного гликозида **383** оксидом магния в условиях работы [200] (1.0 г на 1 ммоль гликозида, 24ч, 20°C) снятия ацетатных групп не наблюдалось. Другой способ заключался в обработке терпеноидного ацетилгликозида действием свежеприготовленного раствора метилата натрия в метаноле, с последующей нейтрализацией катионнообменной смолой Amberlyst 15 (H⁺-форма) по методике работы [201]. При этом реакция также не протекала, выделяли исходное соединение. В работе [148] описан способ О-деацетилирования действием гидразингидрата в системе растворителей метанол-хлороформ, при этом одновременно происходит введение гидразидной группы, которая открывает широкие возможности последующей модификации структуры (схема 42). Реакцию проводили обработкой соединения **383** избытком гидразин гидрата в смеси метанол-хлороформ (3:1, 20°C, 5 ч). В результате выделили гидразид **384** с выходом 80%.

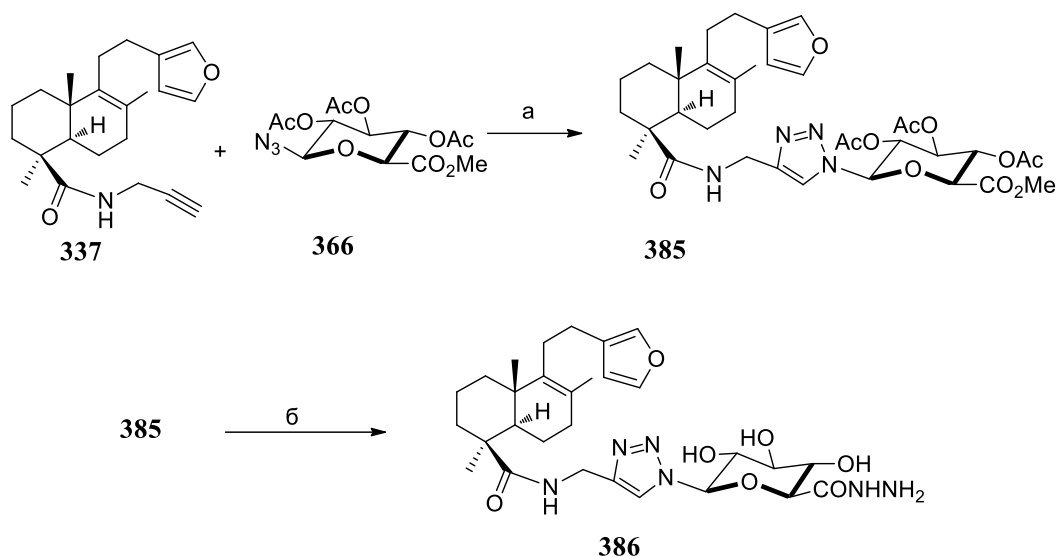
Схема 43



Реагенты и условия: а) CuI, DIPEA, CH₃CN, 10 ч; б) NH₂NH₂ × H₂O, MeOH - CHCl₃.

Вышеприведенная последовательность превращений также выполнена с пропаргиламидом фломизоиковой кислоты **337**, выход продукта реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения **385** составил 60% (схема 43).

Схема 44



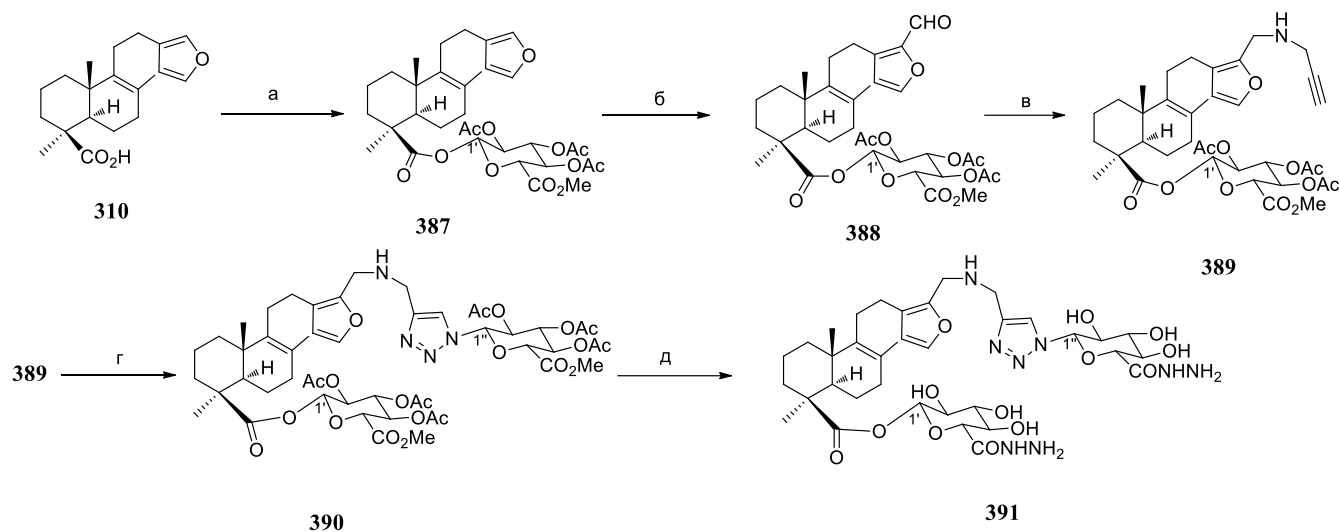
Реагенты и условия: а) CuI, DIPEA, CH₃CN, 10 ч; б) NH₂NH₂×H₂O, MeOH - CHCl₃

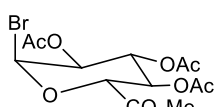
Таким образом, на основе Cu-катализируемой реакции циклоприсоединения азидов сахаров к алкинилзамещенным производным 8(9),13,14-лабдатриена предложена удобная методология синтеза N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов лабданоидов.


2.4 СИНТЕЗ ДИГИДРАЗИДА 18-НОР-4-β-[(ГЛЮКОПИРАНОЗИДУРОНИЛ)ОКСИКАРБОНИЛ]-16-(N-ГЛЮКОПИРАНОЗИДУРОНО-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-ИЛ-МЕТИЛАМИНОМЕТИЛ)-15,16-ЭПОКСИ-8(9),13(16),14-ЛАБДАТРИЕНА

В развитии выше приведенных исследований по синтезу триазолилзамещенных фуранолабданоидов с остатком моносахарида разработана методика синтеза дигидразида 18-нор-4-β-[(глюкопиранозидурунил)оксинарбонил]-16-(N-глюкуронозидуруно-1,2,3-триазол-4-ил-метиламинометил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена. Последний можно рассматривать в качестве ценного для модификаций мономерного предшественника, построенного путем CuAAC реакции и включающего в структуру фломизоиковую кислоту, 1,2,3-триазольный цикл и фрагменты глюкуроновой кислоты. Выбор глюкуроновой кислоты обусловлен наличием в ее структуре карбоксильной группы, позволяющей проводить селективные превращения по сахарному фрагменту, что является необходимым условием в проведении дальнейших направленных модификаций, включая синтез макрогетероциклических соединений [148], гликополимеров и супрамолекулярных наноструктур на их основе [202, 203]. В синтезе целевого соединения использовали пошаговую стратегию, заключающуюся в получении гликозида фломизоиковой кислоты по карбоксильной функции, введение фрагмента N-глюкуронозид-1,2,3-триазола в фурановый цикл и получение дигидразида (схема 45).

Схема 45



Реагенты и условия: а)  **256**, Cs₂CO₃, ТБАБ, CH₂Cl₂; б) 1. POCl₃, ДМФА, t

комн., 48 ч; 2. AcONa; в) 1.  NH₂·HCl **336**, NEt₃, CH₂Cl₂; 2. MgSO₄, **388**, tкомн., 24 ч; 3. NaBH₄, MeOH, tкомн., 10 ч; г) **366**, CuI, ДИПЕА, CH₃CN, в атмосфере аргона, 10 ч; д) **390**, NH₂NH₂·H₂O, MeOH - CHCl₃, 24 ч.

На первой стадии синтеза дигидрида 18-нор-4-β-[(гликопиранозидуронил)локсинарбонил]-16-(N-глюкуронозидуроно-1,2,3-триазол-4-ил-метиламинометил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена **391** проводили взаимодействие фломизоиковой кислоты **310** с метил-1-деокси-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-бром-α-*D*-глюкопирануронатом **256** в хлористом метиле в присутствии карбоната цезия и тетрабутиламмоний бромиды. Выход 4β-глюкуронозида **387** составил 75%. Стоит отметить, что при проведении реакции по методике работы [148] - в присутствии карбоната калия, тетрабутиламмоний бромиды в хлористом метиле - наблюдали только исходные соединения. Аналогичные результаты получены при проведении реакции в присутствии карбоната калия в ДМФА. Конфигурация аномерного центра введенного гликозидного фрагмента следует из данных спектра ЯМР ¹H. Протон при атоме С-1'' представлен дублетом при δ 5.71 м.д. с КССВ = 8.1 Гц. Из этих данных следует, что гликозидная связь имеет β-ориентацию [204]. Формилированием фуранолабданоида **387** по *Вильсмайеру-Хааку* получали 16-формиллабдатриен **388** (выход 80%). Реакция восстановительного аминирования **388** пропаргиламином **334** (обработка гидрохлорида пропаргиламина триэтиламин и

восстановление промежуточного имида действием NaBH_4) протекала с образованием 18-нор-[4 β -2,3,4-три-О-ацетил-(β -D-глюкопиранозидуронил)оксикарбонил]-16-(пропаргиламинометил)-15,16-эпоксилабдатриена **389** (выход 45%). Реакция алкина **389** с метил 1-дезоксид-2,3,4-три-О-ацетил-1-азидо- α -D-глюкопирануронатом **366** в присутствии CuI и ДИПЕА в ацетонитриле при комнатной температуре протекала с образованием бисглюкуронозида 1,2,3-триазоло-лабдатриеноата **390** с выходом 30%. Обработкой бисглюкуронозида **390** гидразингидратом в метаноле получали дигидразид **391** с количественным выходом.

Таким образом, последовательной функционализацией фломизоиквой кислоты **310** по карбоксильной группе и фурановому циклу, включающей селективное формилирование, восстановительное аминирование и CuAAC реакцию полученного терпеноидного алкина с 1-дезоксид-2,3,4-три-О-ацетил-1-азидо- α -D-глюкопирануронатом разработана схема синтеза лабданоидного диглюкуронозида с общим выходом 8% в расчете на исходную фломизоиковую кислоту.

2.5 СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ПОЛИАЗОМАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ

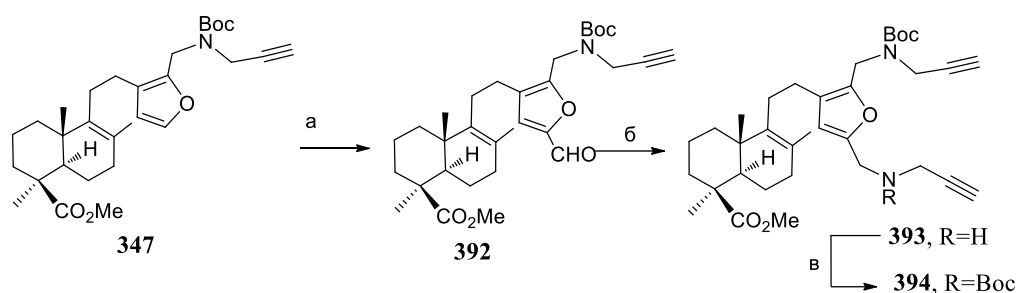
Анализ литературных данных показывает, что синтез макроциклических производных природных дитерпеноидов представляется перспективным с точки зрения поиска новых биологически активных соединений. В настоящей части работы выполнен синтез макроциклических производных метилового эфира фломизоиквой кислоты по атомам углерода C-15 и C-16 с бис(метиламинометилтриазол)-метиленовым или бис(метиламинометилтриазол)-оксаметиленовым линкерами. Предполагается, что 1,2,3-триазольный цикл, характеризующийся значительным дипольным моментом и наличием двух атомов азота, способных выступать в качестве акцептора протона, позволит получить производные изучаемого метиллабдатриената с новыми ценными свойствами как за счет действия его как фармакофорной группы, так и участия в процессах мембранного транспорта [205]. Так, в частности, в ряду лабдановых дитерпеноидов, описаны 1,2,3-триазолсодержащие производные андрографолида и гринделовой кислоты, обладающие более высокой, относительно предшественников, цитотоксичностью к опухолевым клеткам человека [192, 187]. В 1,2,3-триазольных производных олеаноловой и глицирретовой кислот указанный гетероцикл обуславливает образование ими устойчивых комплексов с различными катионами, анионами и нейтральными субстратами [206, 207, 208]. Синтезированные ранее макроциклические соединения на основе ламбертиановой кислоты были построены на основе превращений

соответствующих пропаргилоксипроизводных дитерпеноида и содержали в линкерной цепи помимо триазольных фрагментов эфирные группы. Наше внимание привлекла возможность проведения макроциклизации соединений, полученных введением пропаргиламинозаместителей в различные положения остова. Мы предположили, что наличие вторичных атомов азота и триазольных циклов в линкерной цепи целевых соединений расширит область их полезных свойств, прежде всего комплексообразующих.

Синтез целевых соединений выполнен с использованием конвергентной стратегии, включающей получение диазидов [1,5-диазопентана, 1,6-диазогексана, 1,10-диазодекана, 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана и 1,2-бис-(2-азидоэтокси)этана], метил-15,16-бис(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабдатриеноата и их Cu(I)-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Синтез диалкина **394** включал формилирование метил-16-бис(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабдатриеноата **347** по Вильсмаеру-Хааку. В результате реакции получали 15-формилпроизводное **392** с выходом 66%. Восстановительное аминирование последнего включало обработку гидрохлорида пропаргиламина триэтиламино, взаимодействие пропаргилламина с альдегидом **392** и последующее восстановление образующегося имина боргидридом натрия в метаноле. Выход соединения **393** составил 75%. Взаимодействие метил-15-(пропаргиламинометил)лабдатриеноата **393** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом выполнено в хлористом метиле в присутствии триэтиламина (выход 91%).

Схема 46

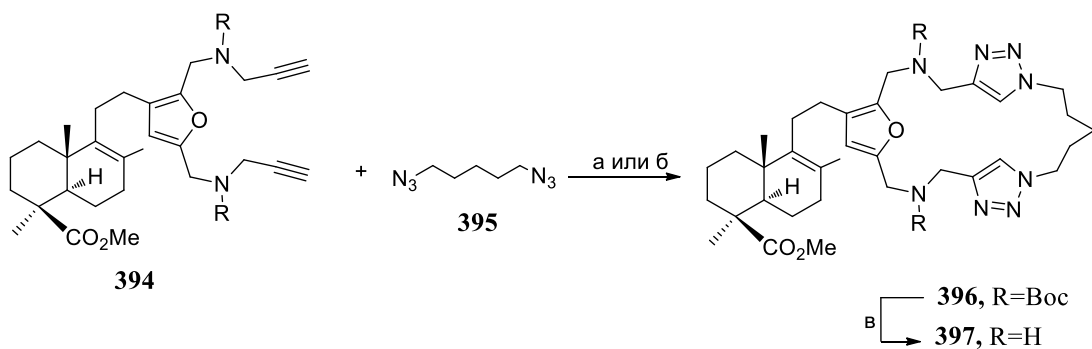


Реагенты и условия: а) POCl₃, ДМФА, AcONa, 20°C, 48 ч; б) 1. CC#CCN·HCl **336**, NEt₃, CH₂Cl₂; 2. MgSO₄, **392**, ткомн., 24 ч; 3. NaBH₄, MeOH, ткомн., 10 ч; в) (Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, потом при ткомн. 24 ч.

Реакцию метил-15,16-бис(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабдатриеноата **394** с 1,5-диазидопентаном **395** проводили в присутствии CuI и диизопропилэтиламина в ацетонитриле в условиях сильного разбавления (0.01 М раствор соединения **394**) при комнатной температуре (схема 47). Диазид **395** добавляли в реакционную

смесь порциями по 0.1 экв. с интервалом 10 ч с последующим перемешиванием до полной конверсии диалкина **394**, общее время реакции 90 ч. Из реакционной смеси колоночной хроматографией на силикагеле выделили макроциклическое соединение **396** с выходом 46%. При проведении реакции диалкина **394** с 1,5-диазидопентаном **395** в среде хлористый метилен-вода (0.01 М раствор соединения **394**) в присутствии медного купороса и аскорбата натрия при 40°C, используя аналогичное ступенчатое добавление диазида и последующее выделение колоночной хроматографией, выход макроциклического соединения **396** составил 54%. *tert*-бутоксикарбонильную защиту удаляли действием трифторуксусной кислоты, в результате получали соединение **397** с выходом 67% после колоночной хроматографии.

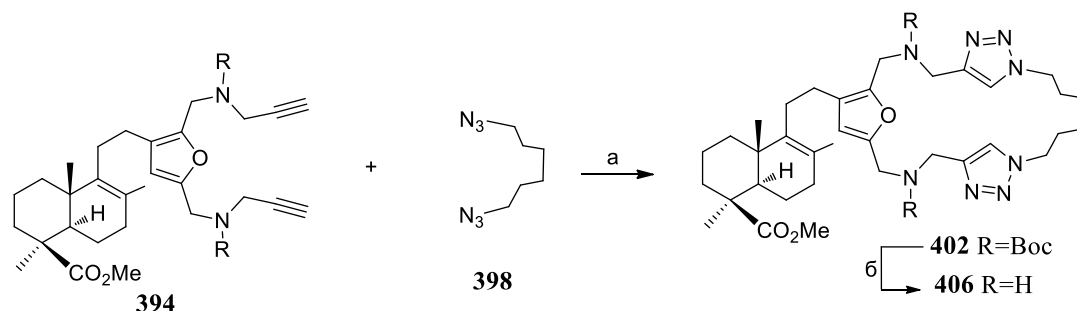
Схема 47



Реагенты и условия: а) CuI, (i-Pr)₂NEt, CH₃CN, ткомн, 90 ч; б) CuSO₄, AcsNa, CH₂Cl₂-H₂O, 40°C, 90 ч; в) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, ткомн, 1 ч.

Реакцией диалкина **394** с 1,6-диазидогексаном **398** в описанных условиях (CuSO₄×5H₂O, аскорбат натрия, CH₂Cl₂-H₂O (20:1); 0.01 М раствор **394**, 40°C и 90 ч) получили макроциклическое соединение (бистриазол) **402** с выходом 67% (схема 48).

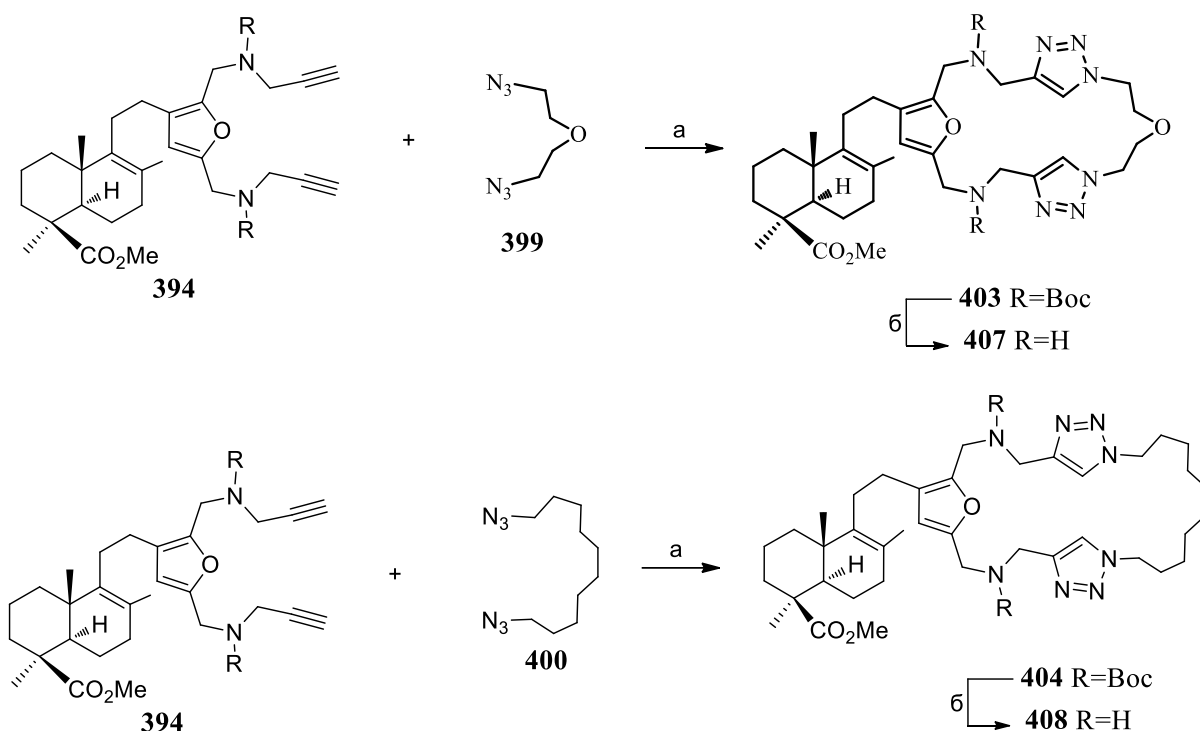
Схема 48



Реагенты и условия: а) CuSO₄, AcsNa, CH₂Cl₂-H₂O, 40°C, 90 ч; б) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, ткомн, 1 ч.

Практически аналогичные результаты получены в реакциях диацетилен **394** с 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном **399** и 1,10-диазидодеканом **400**; бистриазолы **403** и **404** после колоночной хроматографии выделены с выходом 60-63% (Схема 49).

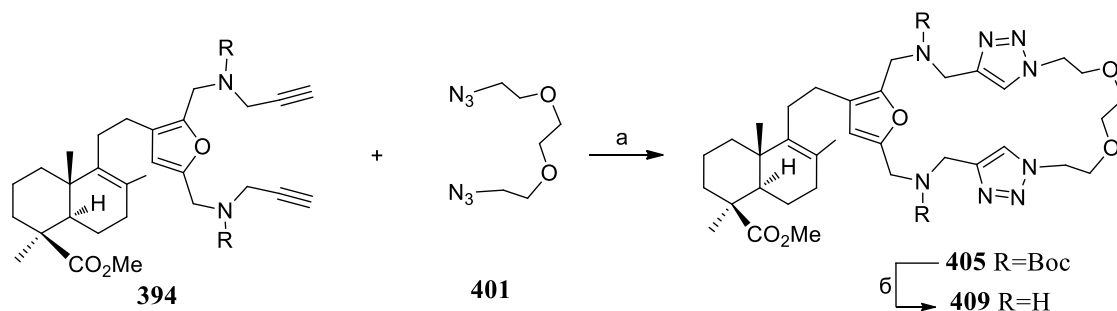
Схема 49



Реагенты и условия: а) CuSO_4 , AcSNa , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C , 90 ч; б) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 , ткомн, 1 ч.

Реакция Cu(I) -катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана **401** к метилдипропаргиламинометилламбертианату **394** протекала с образованием макроциклического соединения **405** с меньшим выходом (46%) (Схема 50).

Схема 50



Реагенты и условия: а) CuSO_4 , AcSNa , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C , 90 ч; б) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 , ткомн, 1 ч.

Обработкой трифторуксусной кислотой карбаматов **402-405** получали соответствующие макрогетероциклы **406-409** (выход 72-98%).

Строение макроциклических соединений подтверждается спектральными данными. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений соответствовали структуре и содержали набор характеристичных сигналов лабданового остова и соответствующего заместителя. Образование 1,2,3-триазольного цикла в структурах **396**, **402-405**, **397**, **406-409** подтверждается данными спектров ^1H ЯМР (слабопольные синглетные сигналы

триазольного протона и β -протона фуранового кольца соединений **397**, **406-409** проявляются при $\delta=7.35-7.67$ м.д. и $\delta 5.96-6.11$ м.д. соответственно).

Таким образом, на основе CuAAC-реакции 15,16-диалкинилзамещенного фуранолабданоида синтезированы полиазомакроциклические соединения с дитерпеновым заместителем, включающие в циклическую структуру фурановый цикл, вторичные аминогруппы и 1,2,3-триазольные циклы с метиленовым, этилоксиэтильным или этилоксиэтоксиэтиленовым линкерными звеньями. Следует отметить, что реакция лабданоидного диалкина **394** с диазидами **395**, **398-401** отличается высокими выходами целевых бистриазолильных макрогетероциклов **397**, **406-409**. Циклодимеры (с 4 триазольными циклами) или циклотримеры (с шестью триазольными циклами) в этих реакциях не выделяли.

2.6 ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (**397**) И (**408**) С ИОНОМ ЦИНКА (II)

Ионы металлов играют значительную и многообразную роль в жизнедеятельности человека. Некоторые из них, такие как Fe^{3+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} и Zn^{2+} , являются фундаментальными незаменимыми микроэлементами в природных биологических системах, которые участвуют в различных метаболических процессах, в то время как некоторые ионы тяжелых металлов, например Pb^{2+} , Hg^{2+} и Cd^{2+} , образуют хорошо известные высокотоксичные вещества. Дизайн и синтез соединений, способных образовывать устойчивые комплексы с ионами металлов представляет интерес в химии супрамолекулярных соединений, медицинской химии, в разработке средств диагностики и лечения заболеваний, и охраны окружающей среды. В настоящее время 1,2,3-триазольный цикл, обладающий свойством N-донорного лиганда, рассматривается в качестве перспективного комплексанта различных ионов металлов, в частности ионов Zn(II) [209]. Для ряда азотсодержащих цинковых комплексов обнаружена противопаразитарная, антибактериальная и противоопухолевая активность [210, 211, 212]. В этой связи нами, на примере соединений **397** и **408**, проведено изучение способности полученных макроциклических соединений образовывать комплексы с перхлоратными солями цинка (II). Указанное исследование выполнено с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии с использованием метода молярных отношений (molar ratios). Следует отметить, что использование более традиционного Job's метода для интерпретации результатов комплексообразования (определение констант устойчивости и стехиометрии комплексов) в случае наших молекул, мы посчитали не приемлемым, поскольку возможно образование комплексов различного состава [213]. ЯМР-титрование соединения **408** проводили в 0.008 М растворе ДМСО- d_6 с добавлением $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ по 0.1 экв. в диапазоне 0.1-0.6 экв. и по 0.2

экв. в диапазоне 0.6-2.4 экв. при температуре 64°C. При проведении титрования при температуре ниже 64°C наблюдалось заметное уширение сигналов протонов в спектре ЯМР ^1H , приводящее к увеличению погрешности определения их химического сдвига и как следствие, определения константы устойчивости исследуемых комплексов. Из результатов титрования следует, что в растворе образуется комплекс состава $2(\mathbf{408})\times\text{Zn}$ (перегиб после добавления 0.5 экв. металла) и комплекс состава $(\mathbf{408})\times\text{Zn}$ (перегиб в области 1.0 экв. металла в кривой титрования протонов $\text{CH}_2\text{-4}$ и $\text{CH}_2\text{-9}$) (рис. 16а). С помощью программы EQNMR [214] было определено значение константы устойчивости комплекса состава $2(\mathbf{408})\times\text{Zn}$: $\log K = 1.71 \pm 0.23$. Наиболее заметный слабopольный сдвиг сигналов наблюдался для протонов фуранового и триазольных циклов, и для соседних с триазолом метиленовых групп на $\Delta\delta$ 0.023-0.028 м.д. (относительно химического сдвига сигналов соответствующих протонов после добавления 0.5 экв. $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, рис. 16б). Данные изменения положения сигналов протонов в спектрах ^1H ЯМР исследуемого соединения указывают, что за связывание иона цинка Zn^{+2} отвечают фурановый цикл и атомы азота N-3 1,2,3-триазольных циклов. Отсутствие координации по аминогруппам следует из менее выраженного изменения химических сдвигов протонов метиленовых групп $\text{CH}_2\text{-4}$ и $\text{CH}_2\text{-9}$, соседних к фурановому циклу ($\Delta\delta$ 0.012-0.016 м.д.). Можно предположить, что в комплексе состава $2(\mathbf{408})\times\text{Zn}$ катион цинка, в каждой молекуле двух лигандов, координирован с двумя атомами азота 1,2,3-триазольного цикла и по фурановому циклу. По мере увеличения соотношения металл/лиганд, при проведении титрования, в растворе, возможно, превалирует комплекс состава $(\mathbf{408})\times\text{Zn}$, в котором оставшиеся координационные вакансии металла могут быть заняты молекулами воды.

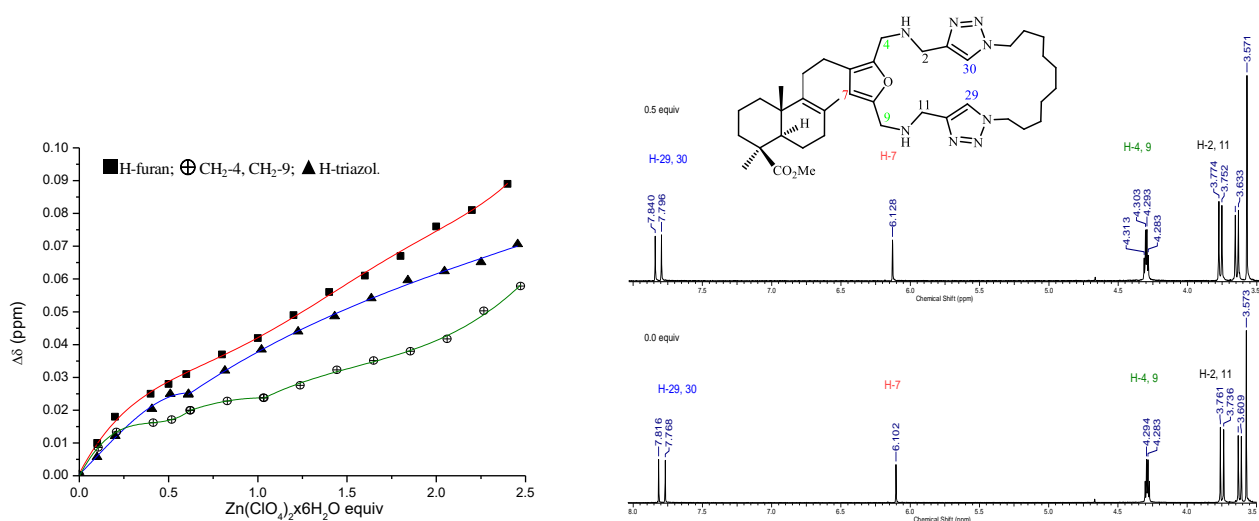


Рисунок 16а. Изменения значений химических сдвигов протонов Н-7, Н-29, Н-30 и $\text{CH}_2\text{-4}$, $\text{CH}_2\text{-9}$ в спектре ЯМР ^1H соединения **408** при добавлении $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (400 МГц, 64°C, DMCO-D_6).

Рисунок 166. Фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения **408** в отсутствии добавления и после добавления 0.5 экв. $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (400 МГц, 333.15 К, ДМСО- D_6).

ЯМР-титрование соединения **397** проводили в 0.012 М растворе ДМСО- D_6 с добавлением $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ по 0.1 экв. в диапазоне 0.1-0.8 экв. и по 0.2 экв. в диапазоне 0.8-1.8 экв. при температуре 64°C. Из результатов титрования следует, что в растворе образуется комплекс состава $2(\mathbf{397}) \times \text{Zn}$ (перегиб в области 0.5 экв. металла) и комплекс состава $(\mathbf{397}) \times \text{Zn}$ (перегиб в области 1.0 экв. металла) (рис. 17а). С помощью программы EQNMR рассчитали значение константы устойчивости комплекса состава $2(\mathbf{397}) \times \text{Zn}$ $\log K = 2.39 \pm 0.15$.

Наиболее заметный слабopольный сдвиг сигналов наблюдался для протонов метиленовых групп, расположенных между аминогруппами и фурановым циклом. Разница химических сдвигов составила $\Delta\delta$ 0.073-0.099 м.д. (относительно химического сдвига сигналов соответствующих протонов при добавлении 0.5 экв. $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, рис. 17б). Полученные данные свидетельствуют, что за связывание иона цинка Zn^{2+} отвечают фурановый цикл и атомы азота вторичных аминогрупп; в комплексе состава $2(\mathbf{397}) \times \text{Zn}$ металл координирован с двумя атомами азота и фурановым циклом в каждой молекуле двух лигандов.

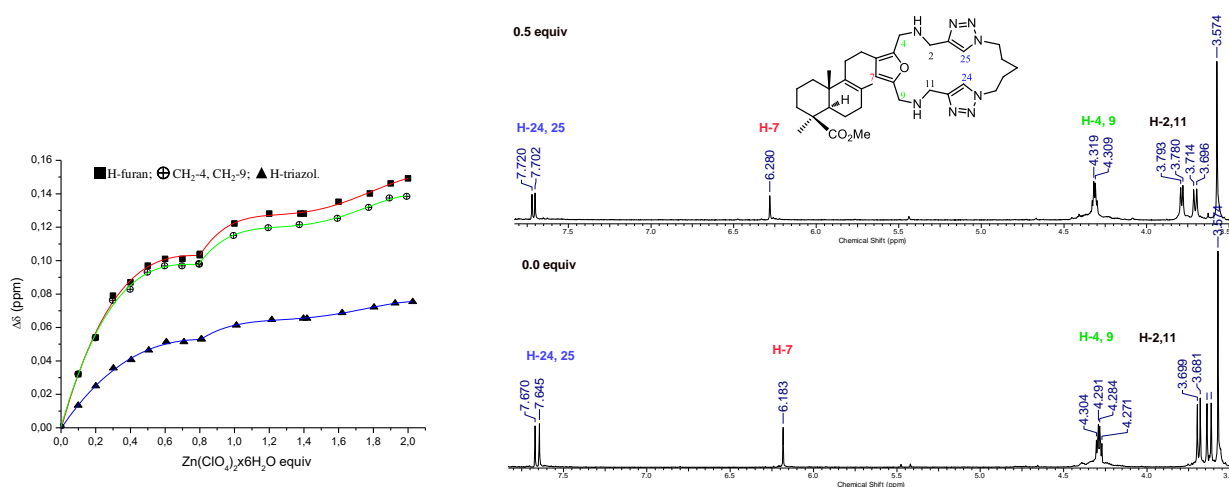


Рисунок 17а. Изменения значений химических сдвигов протонов Н-7, Н-24, Н-25 и CH_2 -4, CH_2 -9 в спектре ЯМР ^1H соединения **397** при добавлении $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (400 МГц, 333.15 К, ДМСО- D_6). Рисунок 17б. Фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения **397** в отсутствии и после добавления 0.5 экв. $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (400 МГц, 333.15 К, ДМСО- D_6).

Как видно, координационные свойства лабданоидных макроциклических соединений **397** и **408** зависят от размера полости.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Несомненную ценность представляют не только предложенные методы и подходы в проведение направленной функционализации фломизоиковой кислоты и расширение на их основе структурного ряда ее производных, но и сами синтезированные в работе соединения.

3.1. АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ*

Ранее нами было показано, что фломизоиковая кислота **310** обладает достоверной анальгетической активностью на модели болевой реакции, вызванной химическим раздражением брюшины [164]. Известны также анальгетические агенты, содержащие 1,2,3-триазольный фрагмент в качестве линкера [215, 216]. Обезболивающее действие новых триазолильных глюкуронидов фломизоиковой кислоты **383**, **385** и **386** изучали на мышах в дозах 25 и 2.5 мг/кг в тесте химического раздражения на модели “уксусные корчи”. В качестве стандартного препарата использовали Диклофенак-натрий. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ “Statistika 8.0”, уровень достоверности определяли по t-критерию Стьюдента.

Доза, в которой фломизоиковая кислота **310** проявляет свой эффект, составляет 2.5 мг/кг, в связи с чем это соединение вводили только в указанной дозе. Было установлено, что новый лабданоидный глюкуронид **385** обладал выраженной достоверной анальгетической активностью в дозах 2.5 и 25 мг/кг в тесте “уксусные корчи”. При введении в дозе 25 мг/кг активность исследуемого соединения сравнима с активностью лекарственного препарата Диклофенак-натрий, введенного в эффективной дозе 10 мг/кг. Исследуемое соединение в дозах 25 и 2.5 мг/кг уменьшало болевую реакцию, вызванную введением уксусной кислоты на 39 и 46%, соответственно. В дозе 2.5 мг/кг препарат сравнения фломизоиковая кислота **310** уменьшала выраженность болевой реакции животных на 75%. Гликозиды фломизоиковой кислоты **383** и **386** имели тенденцию к снижению болевой реакции, но их активность была не достоверной.

Имея в виду известные данные об анальгетической активности экстракта *Phlomis younghusbandii* Mukerg, содержащего гликозиды фломизоиковой кислоты [161], мы изучили активность соединений **383**, **385** и **386** в тесте термической боли “горячая пластина”.

* Автор выражает благодарность зав. лаборатории фармакологических исследований д.б.н., проф. Толстиковой Т.Г. и инженеру этой лаборатории Долгих М.П. за проведение экспериментов по изучению анальгетической активности.

Определялось время нахождения животных (сек) на горячей пластине при нагревании её до 54°C до **первого облизывания мышью задней лапы, либо до прыжка**. Было найдено, что соединения **383** и **385** достоверно увеличивали латентное время болевой реакции (процент уменьшения болевой реакции составил 31 и 33%. Фломизоиковая кислота **310** и гликозид **386** не увеличивали время нахождения животных на горячей пластине.

Таким образом, показано, что введение гликозидного фрагмента позволяет сохранить анальгетическую активность фломизоиковой кислоты на модели химического раздражения. В дозе 2.5 мг/кг активность соединения **385** сравнима с эффектом фломизоиковой кислоты **310** и нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака натрия, взятого в дозе 10 мг/кг. Это же соединение, а также гликозид **383** обладали анальгетической активностью на модели термического раздражения. Полученные данные позволяют провести дальнейшие биологические исследования по изучению селективности и механизма анальгетического действия соединений.

3.2. ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ*

Цитотоксичность производных фломизоиковой кислоты и макроциклических соединений изучалась по способности подавлять рост опухолевых клеток в культурах: U-937 (клетки моноцитов человека), МТ-4 (Т-клеточной лейкемии), клетки меланомы MEL8 MDA-MB-231 (рак молочной железы с низким уровнем экспрессии HER-2), ВТ-474 (рак молочной железы с высокой экспрессией HER-2) и DU-145 (рак простаты). Для всех соединений определяли STD_{50} – концентрацию, ингибирующую на 50% жизнеспособность опухолевых клеток. Для определения STD_{50} использовали стандартный МТТ тест, как описано в рекомендациях [217, 218]. Результаты исследования приведены в табл. 6.

*Автор выражает благодарность декану медицинского факультета НГУ, д.м.н., проф. Покровскому А.Г. и инж. Покровскому М.А. за исследование цитотоксичности новых соединений.

Таблица 6. Цитотоксичность (СТD₅₀, мкМ) гликозидов фломизоиновой кислоты в отношении различных линий опухолевых клеток человека

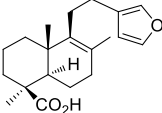
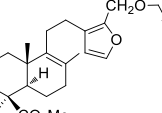
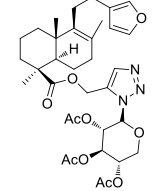
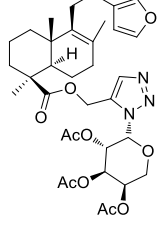
Соединение	Цитотоксичность (СТD ₅₀ , мкМ) в отношении опухолевых клеток [а,б]					
	U-937	MT-4	MEL-8	MDA-MB-231	BT-474	DU-145
Доксорубицин	1.3±0.06	2.81±0.62	5.12±0.51	7.91±0.54	2.63±0.78	32±3.1 ^[B]
 310	35±3.2	24.51±2.25	37.11±3.55	27.76±2.51	НД	НД
 345	38.5±6.94	22±1.87	48.6±3.57	53.1±4.15	44±2.13	НД
 369	74.3±1.15	60.1±8.82	66.7±4.34	80.03±5.59	75.1±3.89	47.59±6.2 2
 370	36±2.01	17.5±1.82	19.8±1.56	42.1±2.74	45.8±1.87	НД

Таблица 6 (продолжение)

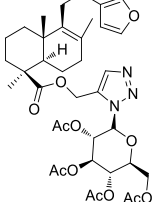
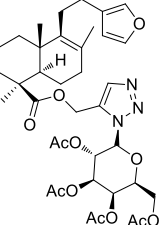
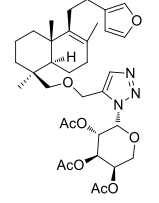
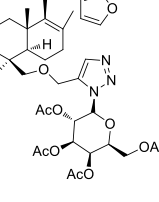
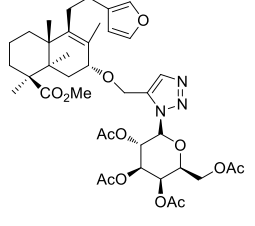
Соединение	Цитотоксичность (CTD ₅₀ , мкМ) в отношении опухолевых клеток [а,б]					
	U-937	MT-4	MEL-8	MDA-MB-231	BT-474	DU-145
 <p>371</p>	45±2.54	41.5±1.47	50.2±3.28	45±3.89	48±3.46	НД
 <p>372</p>	43±2.54	44.1±0.7	61.5±2.88	39.5±1.22	22.1±1.88	НД
 <p>374</p>	40±1.87	20.4±3.25	38.6±2.11	50.4±1.96	21.6±2.12	НД
 <p>376</p>	59.3±3.07	106.48±4.62	74.63±5.34	106.22±7.24	73.2±3.24	59.27±3.17
 <p>378</p>	48.3±1.37	45.73±1.65	56.8±3.23	52.62±8.22	32.5±3.67	26.03±4.07

Таблица 6 (продолжение)

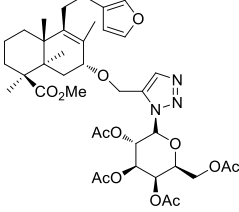
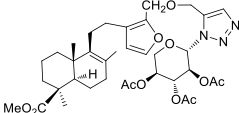
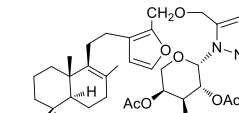
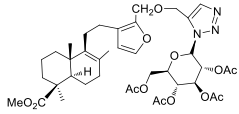
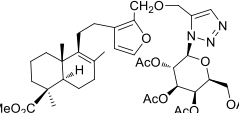
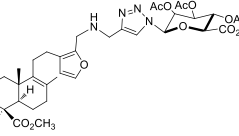
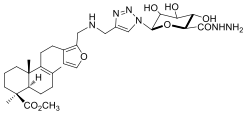
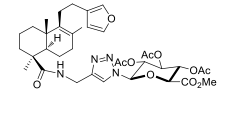
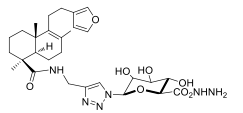
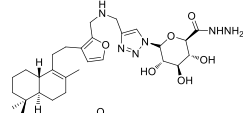
Соединение	Цитотоксичность (CTD ₅₀ , мкМ) в отношении опухолевых клеток [а,б]					
	U-937	MT-4	MEL-8	MDA-MB-231	BT-474	DU-145
 <p>378</p>	48.3±1.37	45.73±1.6 5	56.8±3.23	52.62±8.22	32.5±3.67	26.03±4.0 7
 <p>379</p>	56.1±4.24	56.8±3.23	50.74±7.21	52.12±4.28	51±10.76	56.12±2.5 3
 <p>380</p>	41.5±1.06	18±5.35	22.4±1.62	41.1±1.57	38.5±1.56	НД
 <p>381</p>	43.5±1.62	30.5±4.82	29.6±2.31	56.2±1.56	55.6±2.12	НД
 <p>382</p>	36±1.83	25±4.04	34.2±1.71	61.2±2.61	75±3.81	НД
 <p>383</p>	НД	46±3.12	42±2.27	38±2.12	40±3.44	36±2.58

Таблица 6 (окончание)

Соединение	Цитотоксичность (СТD ₅₀ , мкМ) в отношении опухолевых клеток [а,б]					
	U-937	MT-4	MEL-8	MDA-MB-231	BT-474	DU-145
 384	НД	21.5±0.76	33.2±1.86	21±0.79	21±1.98	25±4.22
 385	НД	42±6.23	50±1.41	52±1.08	39±4.14	41±1.79
 386	НД	45.5±1.21	28±1.59	20.1±1.06	26±1.64	32±3.38
 391	НД	33±1.08	>100	36.12±1.08	НД	НД

[а] СТD₅₀: концентрация, которая ингибирует 50% рост опухолевых клеток после 72 ч инкубирования;

[б] Экспериментальные результаты получены как среднее значение трех независимых экспериментов;

[в] данные для препарата Абиратерон;

Как видно из данных таблицы 6, N-гликозил-1,2,3-триазольные конъюгаты лабданоидов обладают, в основном, умеренной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека. Характерно, что введение метилоксапропаргильного заместителя в положение С-16 фуранолабданоида (соединение **345**), также как и последующая модификация с введением гликозилтриазолильного фрагмента (**379-382**) привело к снижению цитотоксичности в отношении клеток MDA-MB-231.

На примере С-18 эфиров лабдатриенов **374** и **376** можно отметить влияние сахарного фрагмента: соединение с перацетилированным арабинопиранозильным заместителем по С-18 лабданоидного триазола **374** обладает большей цитотоксичностью, чем соединение с перацетилированным галактопиранозильным заместителем **376**, при этом для **374** характерна селективность в отношении клеток МТ-4 и ВТ-474.

Аналогичная закономерность наблюдается в ряду эфиров фломизоиковой кислоты **369-372**; соединение **370**, содержащее арабинопиранозильный остаток, проявляет селективность в отношении лимфоидных клеток человека МТ-4 и MEL-8.

Анализируя цитотоксичность амидов фломизоиковой кислоты **385** и **386**, можно отметить большую селективность гидразида 18-((N-глюкуронозид-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена **386** в отношении клеток меланомы и рака груди; при этом соединение **386** превосходит исходную кислоту по цитотоксичности к клеткам MDA-MB-231 и MEL-8. Значительную цитотоксичность в отношении лимфоидных опухолевых клеток человека, рака молочной железы и простаты проявил гидразид **384**. Сравнивая его активность с активностью соединения **383**, можно отметить, что строение сахарного фрагмента оказывает значительное влияние на цитотоксичность.

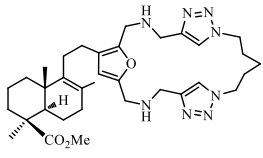
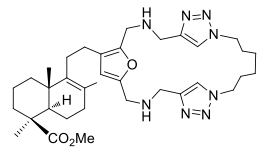
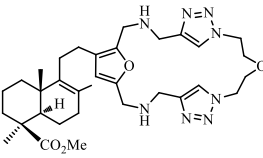
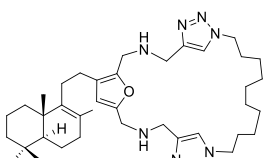
Для метил-7(R)-[(перацетилгалактопиранозил)триазолилметилокси]лабдатриеноата **378** следует отметить избирательную цитотоксичность в отношении клеток рака простаты DU-145. Активность этого соединения, а также глюкуронида **384** в отношении клеток рака простаты DU-145 превышает активность препарата сравнения стероидного ряда Абиратерона.

Цитотоксичность макроциклических соединений **397, 406-408** изучалась по способности подавлять рост опухолевых клеток в культурах: LNCAP, DU-145 (рак простаты), МТ-4 (Т-клеточной лейкемии), MDA-MB-231 (рак молочной железы), U-937 (клетки моноцитов человека), клеточных линий глиомы (Т-98G, U-87 и SNB-19). Результаты приведены в таблице 7.

Как видно из данных таблицы 7, наибольшей цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека обладало макроциклическое соединение **408**. Это соединение ингибировало жизнеспособность опухолевых клеток моноцитов человека (МТ-4) и рака молочной железы (MDA-MB-231) в микромолярных концентрациях. Его активность сравнима с активностью препарата доксорубина. Указанное соединение **410** обладало значительной селективной цитотоксичностью в отношении клеток глиобластомы Т-98G. Макроциклическое производное **410** в 4 раза превышало активность препарата ломустина, рекомендованного для применения в терапии глиобластомы. На других глиобластомных клетках U-87MG и SNB-19

ингибирование отмечалось в концентрации в 2 раза меньшей или сравнимой. Как видно, указанное соединение перспективно для дальнейшего изучения противоопухолевой активности.

Таблица 7. Цитотоксичность (СТD₅₀, мкМ) макроциклических соединений **397**, **406-408** в отношении различных линий опухолевых клеток человека

Соединения	Цитотоксичность (СТD ₅₀ , мкМ) в отношении опухолевых клеток ^[а,б]						
	LNCA P	DU- 145	MT-4	MDA- MB-231	T-98G	U-87MG	SNB-19
 397	29.5±1.8 7	34±2.2 7	НД	НД	НД	НД	34.7±0.0 7
 406	30±0,0 7	47.5±0.4 3	14.3±0.11	47±3.47	41±3.74	87±1.77	46.17±2.7 5
 407	31,5±0, 07	65.26±0. 17	34±1.08	46±6.37	37±1.08	35±0.71	60.33±4.26
 408	4,13±0, 11	13.56±0. 10	2.6±0.14	6.3±0.26	2.85±0.13	28.3±1.8	39.0±0.7 1
Препарат сравнения	22±0.89 ^[в]	32±3.1 ^[г] 1	2.8±0.08 ^[г] 1	7.91±0.5 ^[г] 1	12.5± ^[а]	68.3± ^[е]	31.55± ^[ж]

^[а] СТD₅₀: концентрация, которая ингибирует 50% рост опухолевых клеток после 72 ч инкубирования; ^[б] Экспериментальные результаты получены как среднее значение трех независимых экспериментов; ^[в] Препарат Абиратерон; ^[г]Препарат доксорубицин; ^[а]Препарат Ломустин [219]; ^[е]Препарат Ломустин [220]; ^[ж]Препарат Ломустин [221].

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Аналитические и спектральные исследования выполнены в Химическом Сервисном Центре коллективного пользования СО РАН.

ИК-спектры записывали на приборе Vector-22 в таблетках KBr или в чистом виде. УФ-спектр записывали на спектрометре HP 8453 UV-Vis в этаноле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометрах AV-400 фирмы Bruker с рабочей частотой 400.13 МГц для ^1H и 100.61 МГц для ^{13}C , DRX-500 фирмы Bruker с рабочей частотой 500.13 МГц для ^1H и 125.76 МГц для ^{13}C для растворов веществ в CDCl_3 , CD_3OD , DMSO-D_6 . Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли по стандартным методикам снятия спектра в режиме J-модуляции (JMOD) и с внерезонансным подавлением протонов (off-resonance). Спектры 2D ЯМР ^1H - ^1H (COSY) и ^{13}C - ^1H (COXH, COLOC) соединений записывали на приборе Bruker AV-600 с рабочей частотой 600.30 МГц для ^1H и 150.96 МГц для ^{13}C в CDCl_3 , CD_3OD , DMSO-D_6 с использованием стандартных программ фирмы Bruker. Химические сдвиги (δ , м.д.) приведены с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов хлороформа (H – δ 7.24, C – δ 76.90 м.д.), метанола (H – δ 3.31, C – δ 49.51 м.д.) или диметилсульфоксида (H – δ 2.50, C – δ 39.51 м.д.). Масс-спектры соединений получали на масс-спектрометрах высокого разрешения Finnigan MAT 8200 и DFS (Double Focusing Sector) Thermo Electron Corporation с ионизирующим напряжением 70 эВ. Молекулярные массы соединений **383**, **384**, **386**, **391** в растворе метанола получали методом HPLC MSD на приборе Agilent 1100 серии LC/MSD. Величины удельного вращения ($[\alpha]_D$) измеряли на поляриметрах Polamat A и PolAAr 73005 в хлороформе при комнатной температуре.

Протекание реакции и чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ с использованием систем: хлороформ – этанол (10:1); петролейный эфир - этилацетат (10:1). Пятна проявляли опрыскиванием пластин 20% H_2SO_4 с последующим нагреванием до 100°C или в УФ-свете.

Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле КСК (0-70 мк) или Acros (0.035-0.70 мм, диаметр пор 6 нм).

Живицу сосны сибирской *Pinus sibirica* R. Мауг. заготавливали в Алтайском крае. Использовали свежеперегнанные растворители. В работе использовали следующие реагенты: CsCO_3 , K_2CO_3 , тетрабутиламмоний бромид, уксусный ангидрид, POCl_3 , 60% NaN в масле, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CuI , SeO_2 , *ди-трет*-бутилдикарбонат, аскорбат натрия, ДИПЕА, 80% раствор пропаргилбромида в толуоле, уксусную кислоту, насыщенную HBr , приготовленную по методике [222], гидразин гидрат, азид натрия. Применяли пропаргиламин гидрохлорид фирмы

“Acros”; боргидрид натрия фирмы Вектон. Для обработки реакционных смесей использовали насыщенные растворы Na_2CO_3 и NaOAc , 2N раствор H_2SO_4 , буферный раствор $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$.

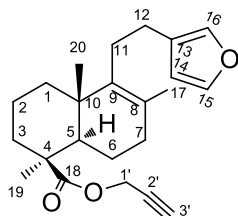
Триэтиламин и пиридин очищали перегонкой над гидроксидом калия. ДМФА очищали по методике [223], метанол сушили над магниевой стружкой, CH_2Cl_2 и CH_3CN сушили над P_2O_5 . В работе использовали *D*-(+)-ксилозу, *L*-арабинозу, α -*D*-глюкозу и *D*-галактозу, *D*-(+)-глюкуроно-6,3-лактон фирмы Alfa Aesar. Фломизоиковую кислоту **310** и ее хлорангидрид получали по методикам, описанным в работе [159]. Метилловый эфир фломизоиковой кислоты **338** и 16-формил метилламбертионат **314** получали по методикам в работе [224] Спектральные и аналитические данные 2,3,5-три-*O*-ацетил- β -*D*-ксилопиранозил азида **362** [192], 2,3,5-три-*O*-ацетил- β -*L*-арабинопиранозил азида **363** [193], 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозил азида **364** и 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-галактопиранозил азида **365** [194, 195] и глюкуронопиранозилазида **366** [196], 1,5-дiazопентан **395** [225], 1,6-дiazогексан **398** [226], 1,10-дiazодекан **400** [227], 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этан **399** [228], и 1,2-бис(2-азидоэтокси)этан **401** [228] соответствуют приведенным в литературе.

Методика проведения ЯМР-титрования. Предварительно приготовили растворы соединений **397** (40 mM), **408** (40 mM) и $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (80 mM) в DMSO-D_6 . В ЯМР-ампулу поместили 0.1781 г раствора соединения **397** или 0.1600 г раствора соединения **408**, перхлорат цинка по 0.1 экв. в диапазоне 0.1-0.6 экв. и по 0.2 экв. в диапазоне 0.6-2.4 экв., довели объем ампулы до 7.27 мл (для **397**) или 5.39 мл (для **408**) DMSO-D_6 и регистрировали спектр ^1H ЯМР при 333.15 К (всего 14 ампул для каждого соединения). Полученные данные обрабатывали с помощью программы WINQNMР для вычисления констант устойчивости образующихся комплексов. При построении кривых титрования использовали изменение химического сдвига соответствующих протонов относительно свободного соединения, при этом в качестве стандарта использовали химический сдвиг протонов CH_3 -14 резонирующих, относительно внешнего стандарта тетраметилсилана (TMS), в DMSO-D_6 в соединениях **397** и **408**, при δ 0.7485 м.д. и 0.7577 м.д. соответственно.

(4S,4aR,8aR)-4,7,8a-триметил-4-[(проп-2-ин-1-илокси)карбонил]-8-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4,4a,5,6,8a-октагидронафталин [18-(пропаргиллоксикарбонил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен] (**335**).

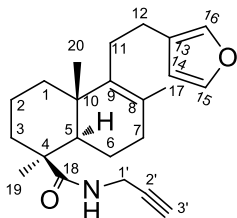
К перемешиваемому раствору 1.00 г (3.16 ммоль) соединения **310** в 10 мл ДМФА последовательно добавили 0.35 мл (3.16 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого **334** в толуоле и 0.87 г (6.33 ммоль) K_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 ч, вылили в 50 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Объединенные экстракты промыли 1 N раствором HCl (3×50 мл), насыщенным раствором Na_2CO_3 (3 × 50 мл), водой (7 × 50 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (4:1, петролейный эфир – диэтиловый эфир). Получили 0.79 г (79%) соединения **335** в виде масла.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.81 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.97 д.т (1H, H^3 , J 13.2, 4.3 Гц), 1.23 с (4H, $C^{19}H_3$, H^1), 1.35 д.д (1H, H^5 , J 12.6, 1.9 Гц), 1.53 м (1H, H^2), 1.63 с (3H, $C^{17}H_3$), 1.71-1.84 м (2H, $H^{6,2}$), 1.87 м, 1.92 м, 1.99 м (3H, $H^{1,6,7}$), 2.03-2.13 м (2H, $H^{7,11}$), 2.22 д (1H, H^3 , J 13.2 Гц), 2.23 м (1H, H^{11}), 2.41 т (1H, $C\equiv CH$, J 2.5 Гц), 2.44 м (2H, $H^{12,12}$), 4.64 т (2H, CH_2 , J 2.5 Гц), 6.18 д (1H, H^{14} , J 1.9 Гц), 7.21 с (1H, H^{16}), 7.33 д (1H, H^{15} , J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.90 (C^{20}), 19.38 (C^2), 19.63 (C^{17}), 20.65 (C^6), 25.57 (C^{12}), 28.21 (C^{19}), 28.78 (C^{11}), 34.16 (C^7), 37.02 (C^1), 37.56 (C^3), 39.51 (C^{10}), 43.87 (C^4), 51.26 (CH_2), 53.44 (C^5), 74.42 ($C\equiv CH$), 77.68 ($C\equiv CH$), 110.65 (C^{14}), 125.38 (C^{13}), 127.71 (C^8), 138.22 (C^{16}), 138.66 (C^9), 142.52 (C^{15}), 176.49 (C^{18}). Масс-спектр (EI, 70 эВ): Найдено $[M]^+$ 354.2183. $C_{23}H_{30}O_3$. Вычислено: 354.2190 [M].

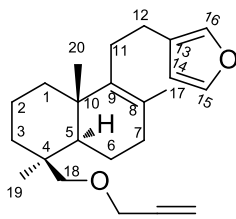


(1S,4aS,8aR)-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,6-диметил-N-(проп-2-инил)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксамид (337**)**. К 1.00 г (3.0 ммоль) фломизоиквой кислоты **310** в 15 мл хлористого метилена в токе аргона при 0°C по каплям добавили раствор 0.53 мл (6.0 ммоль) хлористого оксалила в 6 мл хлористого метилена. Температуру реакционной смеси подняли до комнатной, перемешивали 5 ч. Растворитель упарили, к остатку добавили 10 мл хлористого метилена и снова удалили растворитель. Эту процедуру повторили 2 раза. В остатке получили хлорангидрид 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты, который далее растворяли в 15 мл хлористого метилена, добавляли 0.34 г (3.8 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина **336** и прикапывали 2.11 мл (15.2 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:1, хлороформ - метанол). Получили 0.76 г (выход 75%) пропаргиламида **337** в виде масла. $[\alpha]_{589}^{26.5} +40.4^\circ$ ($c=0.039$ г/100 мл $CHCl_3$). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 649, 775, 1024, 1062, 1230, 1243, 1469, 1504 (C=C, C-O-C), 1649 (CONH),

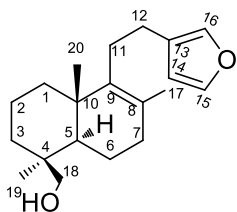
2120 (C≡C), 3305, 3390 (NH). УФ спектр (этанол), λ_{\max} , нм (lgε): 203 (4.08). Спектр ЯМР ^1H , δ, м.д. (*J*, Гц): 0.87 с (3H, C $^{20}\text{H}_3$), 1.10 т.д (1H, H 3 , *J* 13.9, 3.8 Гц), 1.19 с (3H, C $^{19}\text{H}_3$), 1.25 м (1H, H 1), 1.38 д (1H, H 5 , *J* 12.3 Гц), 1.55 д.м (1H, H 2 , *J* 14.1 Гц), 1.63 с (3H, C $^{17}\text{H}_3$), 1.82 м (1H, H 6 , *J* 12.1, 6.3 Гц), 1.9 м (2H, H 1,2), 2.02 м (2H, H 6,7), 2.07 м (1H, H 7), 2.07 м (1H, H 11), 2.13 д (1H, H 3 , *J* 12.7 Гц), 2.20 т (1H, CCH, *J* 2.18 Гц), 2.23 м (1H, H 11), 2.43 т (2H, H 12,12 *J* 6.2 Гц), 4.02 т.д. (2H, H $^{1'}$, *J* 2.2, 5.5 Гц), 5.81 т (1H $^{1'}$, *J* 5.5 Гц), 6.28 с (1H, H 14), 7.21 с (1H, H 15), 7.33 с (1H, H 16). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 17.88 (C 20), 19.59 (C 17), 19.59 (C 2), 21.18 (C 6), 25.54 (C 12), 28.75 (C $^{1'}$), 28.89 (C 11), 29.31 (C 19), 34.30 (C 7), 37.32 (C 1), 37.67 (C 3), 39.61 (C 10), 43.63 (C 4), 53.55 (C 5), 71.22 (C $^3'$), 79.65 (C $^{2'}$), 110.64 (C 14), 125.33 (C 13), 126.79 (C 8), 138.19 (C 15), 138.91 (C 9), 142.49 (H 16), 176.41 (C 18). Масс-спектр (EI, 70 эВ): Найдено: [M] $^+$ 353.2350. C $_{23}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_1$. Вычислено: 353.2349 [M].



(4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-(Гидроксиметил)-4,7,8*a*-триметил-8-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4,4*a*, 5,6,8*a*-октагидронафталин [18-(оксиметил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен] (339). К



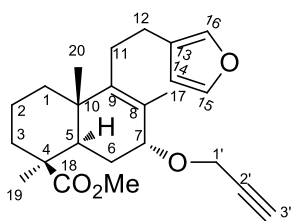
раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты **338** в 40 мл безводн. ТГФ добавляли небольшими порциями 1.15 г (30.30 ммоль) LiAlH $_4$. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной массе добавили каплю воды, образовавшийся осадок отфильтровали, затем кипятили его с 20 мл хлороформа (2 раза). Осадок отфильтровали, а объединенные органические слои промывали водой (3 × 50 мл) и сушили над MgSO $_4$. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (4:1, петролейный эфир – диэтиловый эфир). Получили 0.89 г (97%) соединения **339** в виде масла. ИК-спектр, см $^{-1}$: 777, 874, 1028 (фуран), 1165, 1375, 3316 (CH $_2$ OH). Спектр ЯМР ^1H , δ, м.д.: 0.91 с (4H, C $^{20}\text{H}_3$, H 3), 0.97 с (3H, C $^{19}\text{H}_3$), 1.22 д.т (1H, H 1 , *J* 12.6, 4.0 Гц), 1.28 д.д (1H, H 5 , *J* 12.9, 1.3 Гц), 1.35-1.48 м (2H, H 2,2), 1.53 м (1H, H 6), 1.58 с (3H, C $^{17}\text{H}_3$), 1.69-1.95 м (4H, H 1,3,6,7), 1.99-2.12 м (2H, H 11,7), 2.24 м (1H, H 11), 2.42 м (2H, H 12,12), 3.41 д (1H, H 18 , *J* 11.0 Гц), 3.75 д (1H, H 18 , *J* 11.0 Гц), 6.27 д.д (1H, H 14 , *J* 1.9, 0.8 Гц), 7.21 д.д (1H, H 16 , *J* 1.3, 0.8 Гц), 7.32 д.д (1H, H 15 , *J* 1.9, 1.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 18.64 (C 2), 19.16 (C 6), 19.42 (C 20), 20.51 (C 17), 25.63 (C 12), 26.73 (C 19), 28.74 (C 11), 33.87 (C 7), 35.21 (C 1), 36.91 (C 3), 38.56 (C 4), 38.78 (C 10), 52.54 (C 5), 67.83 (C 18), 110.71 (C 14), 125.45 (C 13), 126.27 (C 8), 138.21 (C 16), 139.79 (C 9), 142.48 (C 15). Масс-спектр (EI, 70 эВ): Найдено: [M] $^+$ 302.2241. C $_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$. Вычислено: 302.2240 [M].



(4*S*,4*aR*,8*aR*)-4,7,8*a*-Триметил-4-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]-8-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4,4*a*,5,6,8*a*-октагидронафталин [18-(пропаргилоксиметил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-

лабдатриен] (340). К перемешиваемому раствору 1.00 г (3.31 ммоль) соединения **339** в 10 мл ДМФА при 0°C добавили порциями 0.66 г (16.56 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.73 мл (6.62 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру до комнатной и перемешивали ещё 4 ч. Реакционную массу выливали на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (7 × 50 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (4:1, петролейный эфир – диэтиловый эфир). Получили 0.72 г (64%) соединения **340** в виде масла. ИК спектр, ν , см⁻¹: 777, 874, 1026 (фуран), 1163 (C-O-C), 600, 2121, 3309 (C≡CH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.97 с (4H, C²⁰H₃, H³), 1.01 с (3H, C¹⁹H₃), 1.22 м (1H, H¹), 1.28 м (1H, H⁵), 1.35-1.48 м (2H, H^{2,2}), 1.52 м (1H, H⁶), 1.61 с (3H, C¹⁷H₃), 1.72-1.93 м (4H, H^{1,3,6,7}), 1.96-2.17 м (2H, H^{11,7}), 2.27 м (1H, H¹¹), 2.38 т (1H, C≡CH, *J* 2.3 Гц), 2.46 м (2H, H^{12,12}), 3.30 д (1H, H¹⁸, *J* 8.9 Гц), 3.64 д (1H, H¹⁸, *J* 8.9 Гц), 4.07 д.д (1H, CH₂, *J* 15.9, 2.3 Гц), 4.13 д (1H, CH₂, *J* 15.9, 2.3 Гц), 6.29 д.д (1H, H¹⁴, *J* 1.7, 0.8 Гц), 7.23 д.д (1H, H¹⁶, *J* 1.7, 0.8 Гц), 7.34 т (1H, H¹⁵, *J* 1.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.85 (C²), 19.35 (C⁶), 19.53 (C²⁰), 20.61 (C¹⁷), 25.75 (C¹²), 27.55 (C¹⁹), 28.86 (C¹¹), 33.97 (C⁷), 36.05 (C¹), 37.03 (C³), 37.81 (C⁴), 38.89 (C¹⁰), 52.77 (C⁵), 58.47 (C¹⁸), 73.02 (CH₂), 73.75 (C≡CH), 80.46 (C≡CH), 110.78 (C¹⁴), 125.55 (C¹³), 126.40 (C⁸), 138.34 (C¹⁶), 139.92 (C⁹), 142.58 (C¹⁵). Масс-спектр (EI, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 340.2402. C₂₃H₃₂O₂. Вычислено: 340.2397 [M].

(4S,4aR,6R,8aR)-4,7,8a-триметил-4-(метоксикарбонил)-6-(проп-2-ин-1-илокси)-8-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4,4a,5,6,8a-октагидронафталин [метил-7R-(пропаргилокси)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оната] (342). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.89 ммоль) соединения **341** [169] в 10 мл ДМФА при 0°C добавили порциями 0.69 г (17.34 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.64 мл (5.78 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого **334** в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали ещё 4 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3 × 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (3×50 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (4:1,

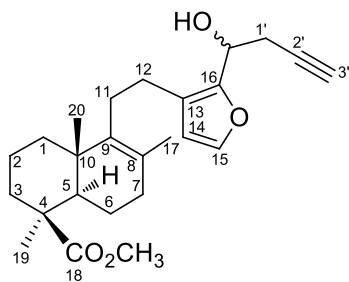


петролейный эфир – диэтиловый эфир). Получили 0.61 г (55%) соединения **342** в виде масла. ИК спектр, ν , см⁻¹: 782, 874, 1026 (фуран), 1161 (C-O-C), 1196, 1161, 1724 (CO₂Me), 600, 2115, 3298 (C≡CH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.73 с (3H, C²⁰H₃), 1.05 т.д (1H, H³, *J* 13.4, 4.0 Гц), 1.20 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.22 м (1H, H¹), 1.53 м (1H, H²), 1.64 д.д (1H, H⁵, *J* 13.4, 1.3 Гц), 1.78 с (3H, C¹⁷H₃), 1.83 м, 1.86 м (2H, H^{1,2}), 2.11-2.13 м (1H, H⁶), 2.20-

2.27 м (4Н, H^{6,11,3,11}), 2.46 м (2Н, H^{12,12}), 2.82 д (1Н, H³, 2.7 Гц), 3.63 с (3Н, OCH₃), 3.77 д (1Н, H⁷, J 2.0), 4.19 д.д (1Н, C¹, J 16.1, 2.7 Гц), 4.27 д.д (1Н, C¹, J 16.1, 2.7 Гц), 6.27 д (1Н, H¹⁴ J 1.3 Гц), 7.22 с (1Н, H¹⁶), 7.34 д (1Н, H¹⁵ J 1.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 15.99 (C²⁰), 17.47 (C¹⁷), 19.28 (C²), 24.58 (C¹²), 28.04 (C¹⁹), 28.90 (C¹¹), 30.49 (C⁶), 36.29 (C³), 37.20 (C¹), 39.97 (C¹⁰), 43.41 (C⁴), 46.85 (C⁵), 51.09 (OCH₃), 55.98 (C¹), 71.57 (C⁷), 73.85 (C²), 77.15 (C³), 110.61 (C¹⁴), 125.21 (C¹³), 126.73 (C⁸), 138.30 (C¹⁶), 142.62 (C¹⁵), 144.84 (C⁹), 177.86 (C¹⁸).

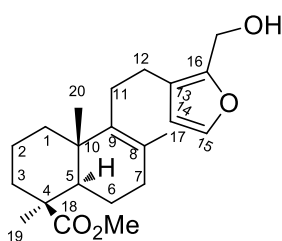
Метил (1S,4aS,8aR)-5-{2-[2-(1-гидроксипут-3-ин-1-ил)фуран-3-ил]этил)-1,4а,6-триметил 1,2,3,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (343а,б). К перемешиваемой суспензии 1.00 г (2.8 ммоль) 16-формилламбертианата **314**, 0.91 г (5.6 ммоль) цинковой пыли и 0.62 мл 80% раствора пропаргил бромид **334** в толуоле в 20 мл ТГФ при 0°C в течении часа прикапали 5 мл насыщенного водного раствора гидрохлорида аммония. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Органическую фазу отделили, промыли насыщенным водным раствором гидрохлорида аммония (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2 × 20 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (4:1, петролейный эфир – диэтиловый эфир). Получили 0.74 г (66%) смеси соединений **343а,б** в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε) 220 (3.85), 279 (3.07). ИК спектр, см⁻¹: 3482, 3307, 3076, 2938, 2845, 2119, 1984, 1722, 1642, 1463, 1447, 1377, 1332, 1227, 1159, 1091, 1037, 985, 891, 747.

Спектр ЯМР ¹Н (δ, м. д., J/ Гц): 0.72 с (6Н, *C²⁰H₃), 0.97 д.т (2Н, *H³, J 13.5, 4.1 Гц), 1.15 с (6Н, *C¹⁹H₃), 1.21 м (2Н, *H¹), 1.29 д (2Н, *H⁵, J 11.4 Гц), 1.49 м (2Н, *H²), 1.60 с (3Н, C¹⁷H₃), 1.61 с (3Н, C¹⁷H₃), 1.69 д.т (2Н, *H⁶, J 12.6, 5.3 Гц), 1.84 м (2Н, *H²), 1.89 м, 1.95 м (6Н, *H^{1,6,7}), 2.01 м, 2.05 м (4Н, *H^{7,11}), 2.16 д (2Н, *H³, J 14.0 Гц), 2.16 м (2Н, *H¹¹), 2.39 м (4Н, *H^{12,12}), 2.63 д.т (1Н, CH₂, J 6.7, 2.3 Гц), 2.67-2.70 м (1H³), 2.75 д.д (1Н, CH₂, J 7.3, 2.6 Гц), 2.80 д.д (1Н, CH₂, J 7.3, 2.6 Гц), 3.56 с (6Н, *OCH₃), 4.82 т (2Н, *CHОН, J 6.9 Гц), 6.22 д (2Н, *H¹⁴, J 1.8 Гц), 7.25 д (2Н, *H¹⁵, J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д.): 17.51 (*C²⁰), 19.35 (*C²), 19.65, 19.70 (C¹⁷), 20.59 (*C⁶), 25.02 (*C²), 25.90, 25.94 (C¹²), 28.20 (*C¹⁹), 29.31, 29.39 (C¹¹), 34.08 (*C⁷), 36.99, 37.02 (C¹), 37.46 (*C³), 39.32, 39.35 (C¹⁰), 43.64 (*C⁴), 50.90 (*OCH₃), 53.29 (*C⁵), 64.37, 64.39 (C¹), 70.28, 70.32 (C³), 80.22 (*C²), 111.25 (*C¹⁴), 122.39, 122.45 (C¹³), 127.24 (*C⁸), 138.46 (*C⁹), 141.31 (*C¹⁵), 148.21 (*C¹⁶), 177.87 (*C¹⁸).



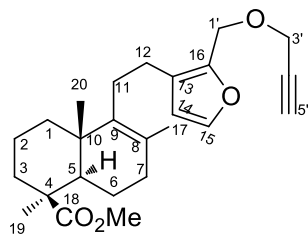
* -Удвоение сигнала.

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-{2-[2-(гидроксиметил)фуран-3-ил]этил}-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат [метил-16-(гидроксиметил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оната] (344). К раствору 1.00 г (2.8 ммоль) 16-формиллабдатриеноата **314** в 10 мл метанола порциями при перемешивании добавили 0.53 г (14.0 ммоль) NaBH₄. Через 2 ч упарили под вакуумом растворитель, добавили 15 мл CH₂Cl₂, три раза промыли водой. Органический слой сушили MgSO₄. Упарили растворитель, маслообразный остаток хроматографировали на силикагеле (4:1, петролейный эфир – серный эфир). Выделили 0.79 г (78%) спирта **344** в виде бесцветного масла. ИК спектр, ν , см⁻¹: 756, 872, 1038, 1506 (фуран), 1138, 1379, 3435 (CH₂OH), 1159, 1192, 1724 (CO₂Me). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lgε): 192



(3.17), 195 (3.35), 282 (2.10). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.75 с (3H, C²⁰H₃), 1.00 т.д (1H, H³, J 13.4, 4.0 Гц), 1.19 (4H, H¹, C¹⁹H₃), 1.30 д.д (1H, H⁵, J 12.3, 1.6 Гц), 1.52 д.м (1H, H², J 14.0 Гц), 1.62 с (3H, C¹⁷H₃), 1.67-2.08 м (7H, H^{1,2,6,6,7,7,11}), 2.15-2.22 м (2H, H^{3,11}), 2.40-2.45 м (2H, H^{12,12}), 3.61 с (3H, OCH₃), 4.55 с (2H, CH₂OH), 6.27 д (1H, H¹⁴, J 1.6 Гц), 7.29 д (1H, H¹⁵, J 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.62 (C²⁰), 19.42 (C²), 19.66 (C¹⁷), 20.65 (C⁶), 25.23 (C¹²), 28.29 (C¹⁹), 28.59 (C¹¹), 34.14 (C⁷), 37.15 (C¹), 37.55 (C³), 39.44 (C¹⁰), 43.74 (C⁴), 50.98 (OCH₃), 53.35 (C⁵), 63.08 (CH₂OH), 121.59 (C¹⁴), 127.79 (C¹³), 128.59 (C⁸), 138.09 (C⁹), 144.39 (C¹⁶), 152.85 (C¹⁵), 177.84 (C¹⁸). Масс-спектр (EI, 70 эВ): Найдено: m/z 360.2290 [M]⁺. C₂₂H₃₂O₄. Вычислено: 360.2295 [M].

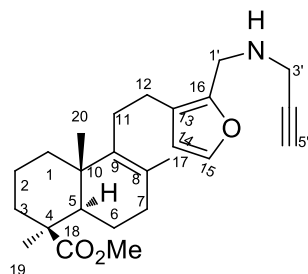
(4S,4aR,8aR)-4,7,8a-Триметил-4-(метоксикарбонил)-8-(2-{2-[(проп-2-ин-1-илокси)-метил]фуран-3-ил}этил)-1,2,3,4,4а,5,6,8а-октагидронафталин [метил-16-(пропаргилосиметил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оната] (345). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.78 ммоль) соединения **344** в 20 мл ацетонитрила в токе аргона при 0°C добавили порциями 0.22 г (5.56 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 40 мин и добавили 0.61 мл (5.56 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого **334** в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали ещё 24 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3 × 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (7 × 50 мл) и сушили



MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.53 г (48%) соединения **345** в виде бесцветного масла. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.74 с (3H, C²⁰H₃), 0.99 д.т (1H, H³, J 13.4, 4.3 Гц), 1.17 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 м (1H, H¹), 1.31 д.д (1H, H⁵, J 11.3, 1.6 Гц), 1.51 м (1H, H²), 1.63 с (3H, C¹⁷H₃), 1.75 д.д (1H, H⁶, J 12.7, 5.6 Гц), 1.82 м (1H, H²),

1.90 м, 1.94 м (3H, H^{1,6,7}), 2.02 м (2H, H^{7,11}), 2.18 м (2H, H^{11,3}), 2.41 т (1H, H⁵, *J* 2.7 Гц), 2.42 м (2H, H^{12,12}), 3.59 с (3H, OCH₃), 4.09 д (2H, H³, *J* 2.7 Гц), 4.49 с (2H, H¹), 6.26 д (1H, H¹⁴, *J* 1.6), 7.29 д (1H, H¹⁵, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.40 (C²⁰), 19.31 (C²), 19.52 (C¹⁷), 20.52 (C⁶), 25.17 (C¹²), 28.06 (C¹⁹), 29.32 (C¹¹), 33.99 (C⁷), 36.88 (C¹), 37.41 (C³), 39.24 (C¹⁰), 43.50 (C⁴), 50.65 (OCH₃), 53.18 (C⁵), 56.18 (C³'), 60.79 (C¹'), 74.38 (C⁵'), 79.29 (C⁴'), 111.13 (C¹⁴), 124.69 (C¹³), 127.01 (C⁸), 138.40 (C⁹), 141.81 (C¹⁵), 145.62 (C¹⁶), 177.41 (C¹⁸). Масс-спектр (EI, 70 эВ): Найдено: m/z 398.2444 [M]⁺. C₂₅H₃₄O₄. Вычислено: 398.2452 [M].

(1S,4aS,8aR)-метил-1,4а,6-триметил-5-(2-{2-[(проп-2-иниламино)метил]фуран-3-ил}этил)-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (346). К раствору 0.19 г (2.11 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина **336** в 10 мл хлористого метилена добавили 0.58 мл (4.21 ммоль) триэтиламина, перемешивали 30 мин, добавили 0.50 г (1.4 ммоль) метил-16-формилламбертионата **314** и 1 г безводного сульфата магния, перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали, растворитель удалили на вакуумном ротационном испарителе. Остаток растворили в абсолютном метаноле и при перемешивании порционно добавили 0.16 г (4.2 ммоль) боргидрида натрия. Дополнительно перемешивали 10 часов, после чего добавили 50 мл воды, экстрагировали хлороформом 3 раза по 40 мл, объединенные органические экстракты промыли водой 3 раза по 50 мл, после чего сушили над сульфатом магния. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (2:1, петролейный эфир - серный эфир). Выделили 0.46 г (85%) соединения **346** в виде светло-желтого масла. $[\alpha]_D^{20} + 56.75^\circ$ (с 0.73; CHCl₃). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 650, 739, 754, 893, 980, 1038, 1099, 1138, 1157, 1192, 1228, 1327, 1379, 1439, 1448, 1466, 1510 (C=C, фуран), 1724 (CO₂Me), 2105 (C≡C), 2948, 3303 (NH). УФ спектр (этанол), λ_{\max} , нм (lgε): 220 (4.00), 285 (2.70).



Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.72 с (3H, C²⁰H₃), 0.97 д.т (1H, H³, *J* 13.3, 4.0 Гц), 1.16 с (3H, C¹⁹H₃), 1.18 м (1H, H¹), 1.29 д (1H, H⁵, *J* 11.3 Гц), 1.49 м (1H, H²), 1.61 с (3H, C¹⁷H₃), 1.70 м (1H, H⁶), 1.78-2.05 м (6H, H^{1,2,6,7,11}), 2.12-2.20 м (2H, H^{3,11}), 2.18 т (1H, H⁵, *J* 2.4 Гц), 2.38 м (2H, H¹²), 3.36 д, 3.37 д (2H, H³, *J* 11.3, 2.4 Гц), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.79 с (2H, H¹), 6.21 д (1H, H¹⁴, *J* 1.6 Гц), 7.24 д (1H, H¹⁵, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.58 (C²⁰), 19.48 (C²), 19.78 (C¹⁷), 20.70 (C⁶), 25.30 (C¹²), 28.31 (C¹¹), 29.60 (C¹⁹), 34.17 (C⁷), 36.87 (C³'*), 37.07 (C¹'*), 37.59 (C³), 39.45 (C¹⁰), 42.26 (C¹'), 43.73 (C⁴), 51.00 (OCH₃), 53.56 (C⁵), 71.50 (C⁵'), 81.72 (C⁴'), 111.11 (C¹⁴), 125.44 (C¹³), 127.25 (C⁸), 138.57 (C⁹), 141.25 (C¹⁵), 147.25 (C¹⁶), 177.92 (C¹⁸). Масс-спектр (ES, 70эВ): Найдено: 397.2609 [M]⁺ C₂₅H₃₅O₃N₁. Вычислено: 397.2612 [M].

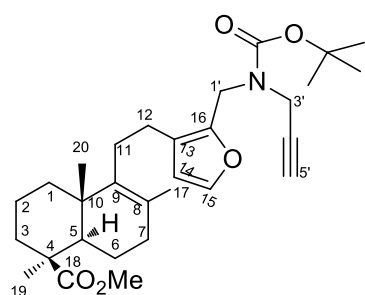
Отнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

(1S,4aS,8aR)-метил 5-(2-(2-(((трет-бутоксикарбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)метил)фуран-3-ил)этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (347).

К раствору ди-трет-бутилдикарбоната 0.31 г (1.44 ммоль) и 0.50 г (1.31 ммоль) метил-16-пропаргилламбертионата **346** в 15 мл хлористого метилена добавляют по каплям 0.37 мл (2.69 ммоль) триэтиламина при охлаждении до 0°C. Реакционная смесь перемешивается при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем добавляется 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора NH₄Cl, экстрагируют хлороформом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой, насыщенным раствором NaHCO₃ (70 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле (10:2, петролейный эфир - диэтиловый эфир). Получили 0.56 г (87%) соединения **347** в виде масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.:

0.75 с (3H, C²⁰H₃), 0.99 д.т. (1H, H³, J 13.4, 4.3 Гц), 1.19 с (3H, C¹⁹H₃), 1.20 м (1H, H¹), 1.31 д (1H, H⁵, J 11.3 Гц), 1.47 с (9H, C(CH₃)₃), 1.52 м (1H, H²), 1.63 с (3H, C¹⁷H₃), 1.72 м (1H, H⁶), 1.81-2.07 м (6H, H^{1,2,2,6,7,11}), 2.15 уш.с (1H, H⁵), 2.18-2.21 м (2H, H^{3,11}), 2.43 м (2H, H^{12,12}), 3.61 с (3H, OCH₃), 3.97 уш.с, 3.90 уш.с (2H, H^{3'}), 4.48 с (2H, H^{1'}), 6.25 д (1H, H⁴, J 1.6 Гц), 7.28 д (1H, H¹⁵, J 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.:

17.72 (C²⁰), 19.57 (C²), 19.86 (C¹⁷), 20.80 (C⁶), 25.24 (C¹²), 28.30 (C(CH₃)₃), 28.40 (C¹¹), 29.32 (C¹⁹H₃), 34.30 (C⁷), 36.87 (C^{3'}), 37.18 (C¹), 37.71 (C³), 39.54 (C¹⁰), 41.19 (C¹), 43.86 (C⁴), 51.02 (OCH₃), 53.51 (C⁵), 71.95 (C^{5'}), 79.46 (C(CH₃)₃), 80.53 (C^{4'}), 111.14 (C¹⁴), 124.55 (C¹³), 127.38 (C⁸), 138.70 (C⁹), 141.63 (C¹⁵), 145.32 (C¹⁶), 154.69 (CO), 177.99 (C¹⁸). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M+H]⁺ 497.3126. C₃₀H₄₃O₅N₁. Вычислено: 497.3136 [M].

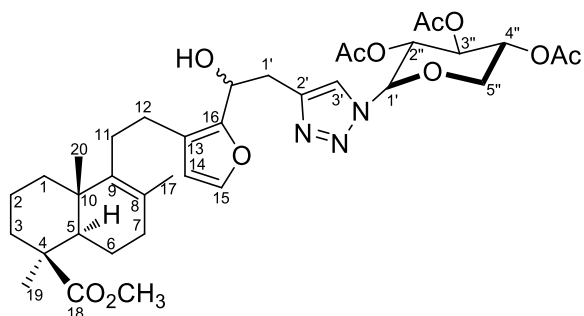


(1R), (1S)- (2R,3S,4R,5S)-2-(4-(2-гидрокси-2-(3-(2-((4aR,5S,8aS)-5-(метоксикарбонил)-2,5,8a-триметил-3,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидронафталин-1-ил)этил)фуран-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат (367а,б).

а) К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.2 ммоль) смеси соединений **343а,б** в 10 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно добавили 0.21 мл (1.2 ммоль) ДИПЕА, 0.48 (1.2 ммоль) 2,3,4-три-О-ацетил-α-D-ксилопиринозилазида **362** и 0.012 (0.12 ммоль) CuI. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель удалили, остаток растворили в хлороформе, промыли 2 N водным раствором H₂SO₄ (2 × 50 мл), водой (2 × 50 мл), водным раствором NH₄Cl/NH₄OH (9:1, 2 × 50 мл), водой (2 × 50 мл) и сушили

над $MgSO_4$. Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1). Получили 0.40 г (40%) смеси соединений **367a,б** в виде масла.

б) К раствору 0.50 г (1.20 ммоль) смеси соединений **343a,б** в 10 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 0.43 г (1.20 ммоль) азида **362**, раствор 0.056 г (0.22 ммоль) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в 0.5 мл H_2O и раствор 0.18 г (0.89 ммоль) аскорбата натрия в 0.5 мл H_2O . Подняли температуру реакционной смеси до $40^\circ C$ и перемешивали 10 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3×50 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1). Получили 0.63 г (65%) смеси соединений **367a,б** в виде масла. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 795, 887, 976, 1040, 1099, 1154,



1243, 1306, 1375, 1470, 1580, 1721, 2928, 3441.

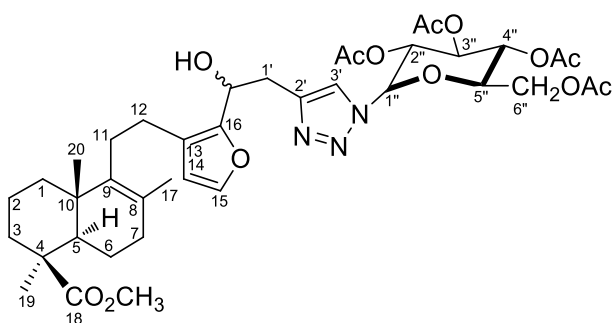
Спектр ЯМР 1H (δ , м. д., J / Гц): 0.70 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.72 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.97 д.т (2H, $^*H^3$, J 13.3, 4.1 Гц), 1.15 с (6H, $^*C^{19}H_3$), 1.21 м (2H, $^*H^1$), 1.28 д (2H, $^*H^5$, J 11.4 Гц), 1.48 м (2H, $^*H^2$), 1.55 с (3H, $C^{17}H_3$), 1.58 с (3H, $C^{17}H_3$), 1.85-1.97 м (10H, $^*H^{6,2,1,6,7}$), 2.01 с, 2.03 с (22H, *3Ac , $^*H^{7,11}$), 2.16 д (2H, $^*H^3$, J 13.2 Гц), 2.16 м (2H, $^*H^{11}$), 2.36 м (4H, $^*H^{12,12}$), 3.14 д (1H, CH_2 , J 14.8 Гц), 3.16 д (1H, CH_2 , J 14.8 Гц), 3.31 д.д (1H, CH_2 , J 14.8, 3.1 Гц), 3.34 д.д (1H, CH_2 , J 14.8, 2.8 Гц), 3.52 д (1H, $H^{5''}$, J 11.4 Гц), 3.53 д (1H, $H^{5''}$, J 11.4 Гц), 3.58 с (6H, *OCH_3), 4.23 д.д (1H, $H^{5''}$, J 11.4, 5.6 Гц), 4.23 д.д (1H, $H^{5''}$, J 11.4, 5.6 Гц), 4.93 м (1H, $CHON$), 5.00 м (1H, $CHON$), 5.11 м (2H, $^*H^{4''}$), 5.32 д (2H, $^*H^{3''}$, J 9.7 Гц), 5.39 д (1H, $H^{1''}$, J 9.4 Гц), 5.39 д (1H, $H^{1''}$, J 9.4 Гц), 5.69 д (1H, $H^{2''}$, J 9.4 Гц), 5.72 д (1H, $H^{2''}$, J 9.4 Гц), 6.22 д (1H, H^{14} , J 1.8 Гц), 6.23 д (1H, H^{14} , J 1.8 Гц), 7.26 д (1H, H^{15} , J 1.8 Гц), 7.29 д (1H, H^{15} , J 1.8 Гц), 7.39 с (1H, H^3), 7.49 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 17.21, 17.27 (C^{20}), 19.11 ($^*C^2$), 19.37, 19.41 (C^{17}), 19.71, 20.14, 20.18 (*3CH_3CO), 20.35 ($^*C^6$), 24.68, 24.74 (C^{12}), 27.96, 27.98 (C^{19}), 28.96 ($^*C^{11}$), 31.65, 31.80 (CH_2), 33.82 ($^*C^7$), 36.63, 36.71 (C^1), 37.22 ($^*C^3$), 39.07 ($^*C^{10}$), 43.41 ($^*C^4$), 50.65 (*OCH_3), 52.97, 53.01 (C^5), 64.56, 64.71 ($C^{5''}$), 64.99, 65.05 ($C^{2''}$), 67.95 (*CHON), 69.92, 70.23 д ($C^{4''}$), 71.46, 71.66 ($C^{3''}$), 85.73, 85.83 ($C^{1''}$), 111.06, 111.10 (C^{14}), 119.96, 120.10 (C^3), 121.79, 122.00 (C^{13}), 126.94, 127.01 (C^8), 138.14, 138.23 (C^9), 140.91, 140.94 (C^{15}), 144.69 ($^*C^2$), 148.53, 1487.73 (C^{16}), 169.48, 168.68, 169.32, 169.35, 169.40, 169.46 ($3CH_3CO$), 177.64 (C^{18}).

* -Удвоение сигнала.

Синтез 1,2,3-триазольных гликозидов 368a,б, 369-382 (общая методика). К раствору 1.00 ммоль алкина в 10 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 1.00 ммоль азида, раствор 0.20 ммоль $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в 0.5 мл H_2O и раствор 1.00 ммоль аскорбата

натрия в 0.5 мл H₂O. Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. Органическую фазу отделили, промывали водой (3 × 50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1).

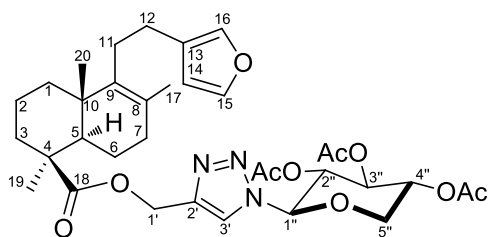
(1R), (1S)- (2S,3S,4R,5S)-2-(4-(2-гидрокси-2-(3-(2-((4aR,5S,8aS)-5-(метоксикарбонил)-2,5,8a-триметил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидронафталин-1-ил)этил)фуран-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат (368a,б). Выход 0.39 г (38%) смеси соединений **368a, б** в виде масла. Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., J/ Гц): 0.71 с (3H, C²⁰H₃), 0.72 с (3H, C²⁰H₃), 0.97 д.т. (2H, *H³, J 13.3, 4.1 Гц), 1.16 с (8H, *C¹⁹H₃, *H¹), 1.28 д (2H, *H⁵, J 11.4 Гц), 1.49 м (2H, *H²), 1.57 с (3H, C¹⁷H₃), 1.59 с (3H, C¹⁷H₃), 1.63-1.78 м (4H, *H^{2,6}), 1.82 с, 1.84 с (6H, *Ac), 1.85-1.96 м (6H, *H^{1,6,7}), 1.96 с, 1.97 с (6H, *Ac), 2.00 с (10H, *Ac, *H^{11,7}), 2.17 с, 2.18 с (10H, *Ac, H^{3,11}), 2.40 м (4H, *H^{12,12}), 3.13 д.д. (1H, CH₂, J 14.6, 4.1 Гц), 3.15



д.д. (1H, CH₂, J 14.9, 4.7 Гц), 3.32 м (1H, CH₂), 3.34 м (1H, CH₂), 3.58 с (8H, *OCH₃, H^{5''}), 4.10-4.22 м (4H, *H^{6'',6''}), 4.97 д.д. (1H, CHОН, J 9.1, 4.7 Гц), 5.04 д.д. (1H, CHОН, J 8.6, 4.1 Гц), 5.19-5.24 м (2H, *H^{4''}), 5.39 д (1H, H^{3''}, J 9.1 Гц), 5.45 д (1H, H^{3''}, J 7.6 Гц), 5.51 м (2H, *H^{1''}), 5.77 д (1H, H^{2''}, J 9.1 Гц), 5.78 д (1H, H^{2''}, J 9.4 Гц), 6.23 д (1H, H¹⁴, J 2.1 Гц), 6.24 д (1H, H¹⁴, J 1.8 Гц), 7.27 д (1H, H¹⁵, J 1.8 Гц), 7.29 д (1H, H¹⁵, J 2.1 Гц), 7.57 с (1H, H³), 7.60 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.59, 17.65 (C²⁰), 19.43 (*C²), 19.61, 19.66 (C¹⁷), 19.70, 19.78, 20.04, 20.06(CH₃CO), 20.30(*CH₃CO), 20.45 (*CH₃CO), 20.66 (*C⁶), 25.06, 25.08 (C¹²), 28.27 (*C¹⁹), 29.26 (*C¹¹), 32.02, 32.12 (CH₂), 34.15 (*C⁷), 37.03, 37.06 (C¹), 37.54 (*C³), 39.41, 39.46 (C¹⁰), 43.73 (*C⁴), 50.91 (*OCH₃), 53.32, 53.34 (C⁵), 61.00, 61.01 (C^{6''}), 64.91, 65.00 д (CHОН), 66.71, 66.76 (C^{2''}), 67.59, 67.73 (C^{4''}), 70.67, 70.72 (C^{3''}), 73.78 (*C^{5''}), 85.98, 86.06 (C^{1''}), 111.34, 112.42 (C¹⁴), 120.44, 120.77 (C^{2'}), 122.04, 122.11 (C¹³), 125.10, 127.31 (C⁸), 138.55, 138.58 (C⁹), 141.19 (*C¹⁵), 144.99, 145.12 (C^{3'}), 148.94, 149.05 с (C¹⁶), 168.86, 169.12, 169.93, 169.80, 170.15, 170.17 (4CH₃CO, 2*CH₃CO), 177.89, 177.91 (C¹⁸).

* -Удвоение сигнала.

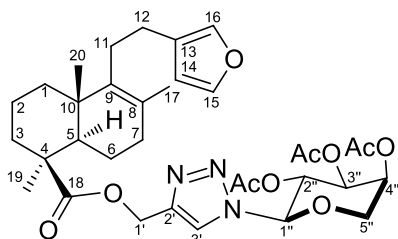
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(4-(((1*S*,4*aS*,8*aR*)-5-(2-(фуран-3-ил)этил)-1,4*a*,6-триметил-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-октагидрофталин-1-карбонил)окси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триил триацетат [18-[[2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-ксилопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил}карбонил-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен] (369). Выход 78%, аморфный порошок светло-желтого цвета. $[\alpha]_D^{20} + 25.6^\circ$ (с 1.74; CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 779, 874, 1035, 1500 (фуран), 1159, 1724, 1753 (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lgε): 250 (2.97), 220 (3.82). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.:



0.63 с (3H, C²⁰H₃), 0.97 т.д (1H, H³, *J* 12.3, 2.6 Гц), 1.15 с (4H, C¹⁹H₃, H¹), 1.29 д (1H, H⁵, *J* 11.8 Гц), 1.47 м (1H, H²), 1.57 с (3H, C¹⁷H₃), 1.65-1.70 м (2H, H^{6,2}), 1.81 с (3H, OAc), 1.88-2.04 м (5H, H^{1,6,7,11,7}), 2.03 с (3H, OAc), 2.06 с (3H, OAc), 2.17 м (2H, H^{3,11}), 2.38 м (2H, H^{12,12}), 3.56 т (1H, H^{5''}, *J* 11.3 Гц), 4.24 д.д (1H, H^{5''}, *J* 11.3,

5.3 Гц), 5.10 м (2H, H^{4''}), 5.17 м (2H, CH₂), 5.36 м (2H, H^{2'',3''}), 5.75 д (1H, H^{1''}, *J* 8.1 Гц), 6.23 д (1H, H¹⁴, *J* 1.1 Гц), 7.17 с (1H, H¹⁶), 7.32 д (1H, H¹⁵, *J* 1.1 Гц), 7.80 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.79 (C²⁰), 19.47 (C²), 19.73 (C¹⁷), 20.15 (CH₃CO), 20.61 (CH₃CO), 20.65 (CH₃CO), 20.74 (C⁶), 25.64 (C¹²), 28.43 (C¹⁹), 28.89 (C¹¹), 34.23 (C⁷), 37.04 (C¹), 37.58 (C³), 39.57 (C¹⁰), 43.93 (C⁴), 53.52 (C⁵), 57.01 (CH₂), 65.52 (C^{5''}), 68.32 (C^{2''}), 70.27 (C^{4''}), 71.94 (C^{3''}), 86.30 (C^{1''}), 110.77 (C¹⁴), 122.51 (C³), 125.49 (C¹³), 127.38 (C⁸), 138.35 (C¹⁶), 138.59 (C⁹), 142.65 (C¹⁵), 143.57 (C^{2'}), 168.33 (CH₃CO), 169.76 (CH₃CO), 169.91 (CH₃CO), 177.23 (C¹⁸). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 655.3088. C₃₄H₄₅O₁₀N₃. Вычислено: 655.3099 [M].

[[18-(2,3,5-Три-*O*-ацетил-β-*L*-арабинопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил} карбонил-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен (370). Выход 80%, аморфный порошок светло-желтого цвета. $[\alpha]_D^{20} + 48.3^\circ$ (с 0.12; CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 755, 874, 1035, 1500 (фуран), 1157, 1724, 1756 (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lgε): 249 (3.05), 220 (3.84) Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.:

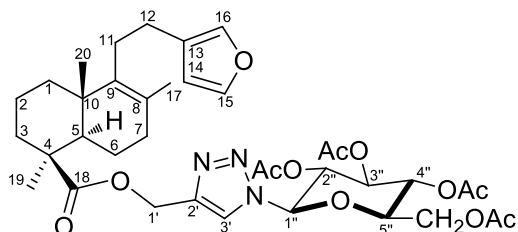


C²⁰H₃), 0.97 т.д (1H, H³, *J* 13.4, 4.3 Гц), 1.14 с (4H, C¹⁹H₃, H¹), 1.29 д (1H, H⁵, *J* 11.8 Гц), 1.47 м (1H, H²), 1.56 с (3H, C¹⁷H₃), 1.63-1.75 м (2H, H^{6,2}), 1.78-2.07 м (5H, H^{1,6,7,11,7}), 1.83 с (3H, OAc), 1.98 с (3H, OAc), 2.17 м (2H, H^{3,11}), 2.18 с (3H, OAc), 2.37 м (2H, H^{12,12}), 3.91 д (1H, H^{5''}, *J* 13.4 Гц), 4.13 д.д (1H, H^{5''},

J 13.4, 2.1 Гц), 5.08 д (1H, CH₂, *J* 12.4 Гц), 5.19 д (1H, CH₂, *J* 12.4 Гц), 5.21 д.д (1H, H^{3''}, *J* 10.2, 3.2 Гц), 5.38 уш.с (1H, H^{4''}), 5.54 т (1H, H^{2''}, *J* 9.1 Гц), 5.72 д (1H, H^{1''}, *J* 9.1 Гц), 6.23 д (1H, H¹⁴, *J* 1.1 Гц), 7.17 с (1H, H¹⁶), 7.29 д (1H, H¹⁵, *J* 1.1 Гц), 7.85 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.59 (C²⁰), 19.39 (C²), 20.29 (C¹⁷), 20.52 (CH₃CO), 20.61 (CH₃CO), 20.65 (CH₃CO), 20.83 (C⁶), 25.72

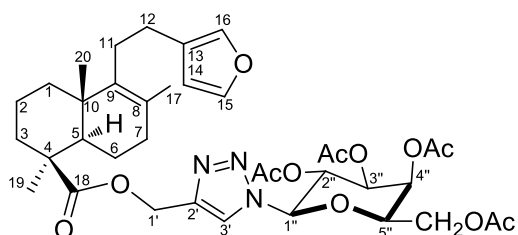
(C¹²), 28.15 (C¹⁹), 28.93 (C¹¹), 34.31 (C⁷), 37.00 (C¹), 37.74 (C³), 40.12 (C¹⁰), 43.49 (C⁴), 53.54 (C⁵), 58.47 (CH₂), 61.13 (C^{5''}), 66.83 (C^{2''}), 67.81 (C^{4''}), 70.71 (C^{3''}), 86.23 (C^{1''}), 110.71 (C¹⁴), 121.04 (C^{3'}), 125.29 (C¹³), 126.96 (C⁸), 138.42 (C¹⁶), 138.59 (C⁹), 142.74 (C¹⁵), 144.82 (C^{2'}), 168.80 (CH₃CO), 169.97 (CH₃CO), 170.11 (CH₃CO), 177.39 (C¹⁸) Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 655.3110. C₃₄H₄₅O₁₀N₃. Вычислено: 655.3099 [M].

{[18-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил} карбонил-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен (371). Выход 83%, аморфный порошок светло-желтого цвета. $[\alpha]_D^{20} +40.4^\circ$ (с 0.95; CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 755, 873, 1024 (фуран), 1160, 1753 (CO). УФ спектр, λ_{макс}, нм(lgε): 251 (2.64), 218 (3.84). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.61 с



(3H, C²⁰H₃), 0.95 т.д (1H, H³, J 13.4, 4.3 Гц), 1.13 с (4H, C¹⁹H₃, H¹), 1.26 д (1H, H⁵, J 12.4 Гц), 1.45 м (1H, H²), 1.54 с (3H, C¹⁷H₃), 1.63-1.72 м (2H, H^{6,2}), 1.77-2.02 м (5H, H^{1,6,7,11,7}), 1.79 с (3H, OAc), 1.98 с (3H, OAc), 2.02 с (3H, OAc), 2.15 м (2H, H^{3,11}), 2.12 с (3H, OAc), 2.35 м (2H, H^{12,12}), 4.09 м (2H, H^{6'',6''}), 4.20 т (1H, H^{5''}, J 6.5 Гц), 5.07 д (1H, CH₂, J 12.9 Гц), 5.15 д (1H, CH₂, J 12.9 Гц), 5.21 д.д (1H, H^{3''}, J 9.1, 3.2 Гц), 5.48 д (1H, H^{4''}, J 3.2 Гц), 5.49 т (1H, H^{2''}, J 9.1 Гц), 5.81 д (1H, H^{1''}, J 9.1 Гц), 6.20 с (1H, H¹⁴), 7.14 с (1H, H¹⁶), 7.26 с (1H, H¹⁵), 7.83 с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.62 (C²⁰), 19.25 (C²), 19.47 (C¹⁷), 19.91 (CH₃CO), 20.21 (CH₃CO), 20.32 (CH₃CO), 20.39 (CH₃CO), 20.54 (C⁶), 25.40 (C¹²), 28.17 (C¹⁹), 28.67 (C¹), 34.01 (C⁷), 36.83 (C¹), 37.37 (C³), 39.33 (C¹⁰), 43.71 (C⁴), 53.30 (C⁵), 56.68 (CH₂), 61.02 (C^{6''}), 66.72 (C^{2''})*, 67.83 (C^{4''})*, 70.44 (C^{3''}), 73.69 (C^{5''}), 85.83 (C^{1''}), 110.54 (C¹⁴), 122.29 (C^{3'}), 125.23 (C¹³), 127.03 (C⁸), 138.08 (C¹⁶), 138.43 (C⁹), 142.39 (C¹⁵), 143.10 (C^{2'}), 168.58 (CH₃CO), 169.53 (CH₃CO), 169.75 (CH₃CO), 170.02 (CH₃CO), 176.99 (C¹⁸) Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 727.3299. C₃₇H₄₉O₁₂N₃. Вычислено: 727.3311 [M].

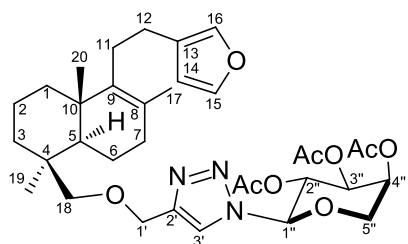
{[18-(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил} карбонил-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен (372). Выход 85%, аморфный порошок белого цвета $[\alpha]_D^{20} + 41.02^\circ$ (с 1.17; CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 779, 873, 1039 (фуран), 1157, 1756 (CO). УФ спектр, λ_{макс}, нм (lgε): 251 (2.99), 221 (3.92). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.60 с



(3H, C²⁰H₃), 0.95 д.т (1H, H³, J 13.3, 4.0 Гц), 1.14 с (4H, C¹⁹H₃, H¹), 1.27 д (1H, H⁵, J 12.4 Гц), 1.46 м (1H, H²), 1.55 с (3H, C¹⁷H₃), 1.63-1.71 м (2H, H^{6,2}), 1.78 с (3H, OAc), 1.81-2.03 м (5H, H^{1,6,7,11,7}), 1.96 с (3H, OAc), 2.00 с (6H, 2OAc), 2.13 м, 2.16 м (2H, H^{3,11}), 2.36 м (2H,

$H^{12,12}$), 3.98 д.д (1H, $H^{5''}$, J 10.2, 4.8, 2.0 Гц) 4.08 д.д (1H, $H^{6''}$, J 12.7, 2.0 Гц), 4.24 д.д (1H, $H^{6''}$, J 12.7, 4.8 Гц), 5.08 д (1H, \underline{CH}_2 , J 12.7 Гц), 5.17 д (1H, \underline{CH}_2 , J 12.7 Гц), 5.20 т (1H, $H^{3''}$, J 10.5 Гц), 5.39 м (2H, $H^{4''}$), 5.86 д (1H, $H^{1''}$, J 9.3 Гц), 6.21 д.д (1H, H^{14} , J 1.6, 0.8 Гц), 7.14 уш.с (1H, H^{16}), 7.27 т (1H, H^{15} , J 1.6 Гц), 7.81 с (1H, $H^{5'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.65 (C^{20}), 19.28 (C^2), 19.48 (C^{17}), 19.82 (\underline{CH}_3CO), 20.23 (\underline{CH}_3CO), 20.26 (\underline{CH}_3CO), 20.35 (\underline{CH}_3CO), 20.54 (C^6), 25.41 (C^{12}), 28.20 (C^{19}), 28.67 (C^{11}), 34.03 (C^7), 36.84 (C^1), 37.37 (C^3), 39.35 (C^{10}), 43.73 (C^4), 53.32 (C^5), 56.74 (\underline{CH}_2), 61.29 ($C^{6''}$), 67.45 ($C^{2''}$), 70.03 ($C^{4''}$), 72.40 ($C^{3''}$), 74.71 ($C^{5''}$), 85.34 ($C^{1''}$), 110.55 (C^{14}), 122.17 ($C^{5'}$), 125.24 (C^{13}), 127.05 (C^8), 138.11 (C^{16}), 138.45 (C^9), 142.40 (C^{15}), 143.28 ($C^{4'}$), 168.45 (\underline{CH}_3CO), 169.12 (\underline{CH}_3CO), 169.67 (\underline{CH}_3CO), 170.18 (\underline{CH}_3CO), 176.93 (C^{18}). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[M]^+$ 727.3312. $C_{37}H_{49}O_{12}N_3$. Вычислено: 727.3311 [M].

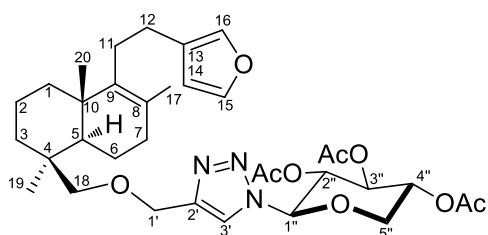
18-[(2,3,5-Три-*O*-ацетил- β -*D*-ксилопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метилокси}-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен (373). Выход 74%, светло-желтый аморфный порошок.



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 873, 1041 (фуран), 1757 (CO). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.87 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.92 м (1H, H^3), 0.94 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.18 д.т (1H, H^1 , J 12.6, 4.0 Гц), 1.20 д.д (1H, H^5 , J 12.6, 1.1 Гц), 1.33-1.42 м (2H, $H^{2,2}$), 1.47 м (1H, H^6), 1.56 с (3H, $C^{17}H_3$), 1.68-1.90 м (4H, $H^{1,3,6,7}$), 1.84 с (3H, OAc), 1.95-2.12 м (2H, $H^{11,7}$), 2.01 с (3H, OAc), 2.03 с (3H, OAc), 2.21 м (1H, H^{11}), 2.40 м (2H, $H^{12,12}$), 3.27 д (1H, H^{18} , J 8.9 Гц), 3.53 д (1H, H^{18} , J 9.1 Гц), 3.56 д.д (1H, $H^{5''}$, J 11.6, 10.5 Гц), 4.26 д.д (1H, $H^{5''}$, J 11.6, 5.6 Гц), 4.55 с (2H, \underline{CH}_2), 5.13 м (1H, $H^{4''}$), 5.38 м (2H, $H^{2'',3''}$), 5.77 д (1H, $H^{1''}$, J 8.6 Гц), 6.26 д.д (1H, H^{14} , J 1.6, 1.0 Гц), 7.19 д.д (1H, H^{16} , J 1.6, 1.0 Гц), 7.31 т (1H, H^{15} , J 1.6 Гц), 7.68 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.81 (C^2), 19.38 (C^6), 19.48 (C^{20}), 20.11 (C^{17}), 20.46 (\underline{CH}_3CO), 20.52 (\underline{CH}_3CO), 20.55 (\underline{CH}_3CO), 25.68 (C^{12}), 27.63 (C^{19}), 28.80 (C^{11}), 33.96 (C^7), 36.14 (C^1), 36.99 (C^3), 37.93 (C^4), 38.85 (C^{10}), 52.67 (C^5), 64.81 ($C^{5''}$)*, 65.50 (C^{18})*, 68.37 ($C^{2''}$), 70.35 ($C^{4''}$), 72.08 ($C^{3''}$), 73.76 (\underline{CH}_2), 86.29 ($C^{1''}$), 110.77 (C^{14}), 122.14 ($C^{3'}$), 125.54 (C^{13}), 126.37 (C^8), 138.31 (C^{16}), 139.87 (C^9), 142.56 (C^{15}), 144.99 ($C^{2'}$), 168.82 (\underline{CH}_3CO), 169.65 (\underline{CH}_3CO), 169.80 (\underline{CH}_3CO).

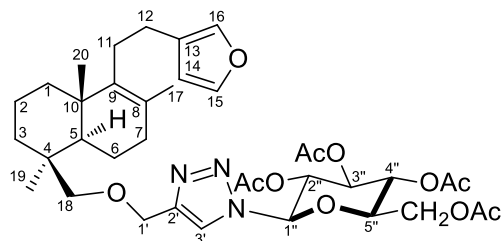
Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

18-[(2,3,5-три-*O*-ацетил- β -*L*-арабинопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метилокси}-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен (374). Выход 65%, желтое масло. $[\alpha]_D^{20} + 30.00^\circ$ (с 0.32; $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 874, (фуран), 1161, 1755 (CO). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 258 (3.27), 219 (3.86). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.88 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.92 м (1H, H^3), 0.96 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.18 м (1H, H^1), 1.20 д (1H, H^5 , J 10.2 Гц), 1.35-1.52 м (3H, $H^{2,2,6}$), 1.55 с (3H, $C^{17}H_3$), 1.64-1.85 м



(4H, H^{1,3,6,7}), 1.85 с (3H, OAc), 1.90-2.12 м (2H, H^{11,7}), 1.97 с (3H, OAc), 2.18 с (3H, OAc), 2.22 м (1H, H¹¹), 2.40 м (2H, H^{12,12}), 3.27 д (1H, H¹⁸, *J* 8.9 Гц), 3.55 д (1H, H¹⁸, *J* 8.9 Гц), 4.15 м (2H, H^{5'',5''}), 4.55 с (2H, CH₂), 5.22 д,д (1H, H^{3''}, *J* 9.1, 3.2 Гц), 5.51 д (1H, H^{4''}, *J* 3.2 Гц), 5.54 т (1H, H^{2''}, *J* 9.1 Гц), 5.81 д (1H, H^{1''}, *J* 9.1 Гц), 6.25 с (1H, H¹⁴), 7.19 с (1H, H¹⁶), 7.31 с (1H, H¹⁵), 7.75 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 18.79 (C²), 19.35 (C⁶), 19.50 (C²⁰), 19.80 (C¹⁷), 20.20 (CH₃CO), 20.45 (CH₃CO), 20.61 (CH₃CO), 25.66 (C¹²), 27.58 (C¹⁹), 29.78 (C¹¹), 33.94 (C⁷), 36.08 (C¹), 36.94 (C³), 37.94 (C⁴), 38.83 (C¹⁰), 52.65 (C⁵), 61.13 (C^{5''}), 64.74 (C¹⁸), 66.82 (C^{2''}), 67.71 (C^{4''}), 70.79 (C^{3''}), 73.64 (CH₂), 86.14 (C^{1''}), 110.77 (C¹⁴), 123.56 (C^{5'}), 125.52 (C¹³), 126.39 (C⁸), 138.31 (C¹⁶), 139.82 (C⁹), 142.59 (C¹⁵), 145.32 (C^{4'}), 168.93 (CH₃CO), 169.78 (CH₃CO), 169.93 (CH₃CO). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 641.3202. C₃₄H₄₇N₃O₉. Вычислено: 641.3307 [M].

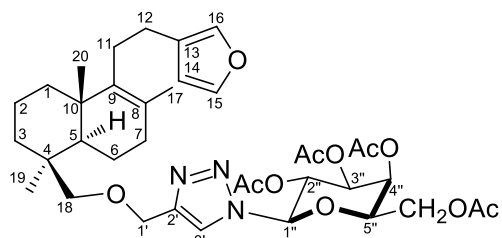
18-[(2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метилокси}-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен] (375). Выход 70%, светло-желтый аморфный порошок. [α]_D²⁰ + 42.37° (с 1.20; CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 732, 873, 1041 (фуран), 1162, 1754 (CO). УФ спектр, λ_{макс}, нм (lgε): 250 (2.93), 219 (3.92). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.90 с (3H, C²⁰H₃),



0.94 м (1H, H³), 0.98 с (3H, C¹⁹H₃), 1.20 д,т (1H, H¹, *J* 10.2, 3.2 Гц), 1.23 д (1H, H⁵, *J* 13.4 Гц), 1.36-1.45 м (2H, H^{2,2}), 1.47 м (1H, H⁶), 1.58 с (3H, C¹⁷H₃), 1.70-1.94 м (4H, H^{1,3,6,7}), 1.87 с (3H, OAc), 1.98-2.11 м (2H, H^{11,7}), 1.99 с (3H, OAc), 2.03 с (3H, OAc), 2.20 с (3H, OAc), 2.24 м (1H, H¹¹), 2.42 м (2H, H^{12,12}), 3.28 д (1H, H¹⁸, *J* 9.1 Гц), 3.57 д (1H, H¹⁸, *J* 9.1 Гц), 4.15 м (2H, H^{6'',6''}), 4.19 м (1H, H^{5''}), 4.57 с (2H, CH₂), 5.22 д,д (1H, H^{3''}, *J* 9.7, 3.2 Гц), 5.53 д (1H, H^{4''}, *J* 3.2 Гц), 5.56 т (1H, H^{2''}, *J* 9.7 Гц), 5.82 д (1H, H^{1''}, *J* 9.7 Гц), 6.27 уш.с (1H, H¹⁴), 7.21 с (1H, H¹⁶), 7.33 уш.с (1H, H¹⁵), 7.76 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 18.80 (C²), 19.35 (C⁶), 19.51 (C²⁰), 19.81 (C¹⁷), 20.22 (CH₃CO), 20.46 (CH₃CO), 20.60 (CH₃CO), 20.62 (CH₃CO), 25.67 (C¹²), 27.60 (C¹⁹), 29.79 (C¹¹), 33.95 (C⁷), 36.09 (C¹), 36.96 (C³), 37.94 (C⁴), 38.85 (C¹⁰), 52.66 (C⁵), 61.13 (C^{6''}), 64.76 (C¹⁸), 66.82 (C^{2''})*, 67.71 (C^{4''})*, 70.79 (C^{3''}), 73.64 (CH₂), 73.92 (C^{5''}), 86.15 (C^{1''}), 110.77 (C¹⁴), 122.39 (C^{3'}), 125.53 (C¹³), 126.40 (C⁸), 138.32 (C¹⁶), 139.82 (C⁹), 142.60 (C¹⁵), 146.55 (C^{2'}), 168.93 (CH₃CO), 169.77 (CH₃CO), 169.91 (CH₃CO), 170.27 (CH₃CO). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 713.3518. C₃₇H₅₁O₁₁N₃. Вычислено: 713.3581 [M].

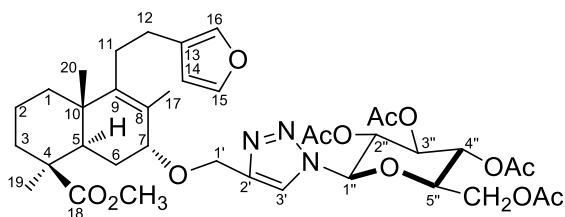
Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

18-[(2,3,4,6-Тетра-*O*-ацетил- β -*D*-галактопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метилокси}-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен] (376). Выход 68%, светло-желтый аморфный порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 873, 1039 (фуран), 1164, 1724, 1765 (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 293 (0.03), 260 (0.09), 208 (1.09). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.83 с (3H, C^{20}H_3), 0.87 м (1H, H^3), 0.91 с (3H, C^{19}H_3), 1.11 м (1H, H^1), 1.29 д (1H, H^5 , J 12.6 Гц), 1.33-1.40 м (2H, $\text{H}^{2,2}$), 1.40 м (1H, H^6), 1.51 с (3H, C^{17}H_3), 1.64-1.87 м (4H, $\text{H}^{1,3,6,7}$), 1.78 с (3H, OAc), 1.92-2.03 м (2H, $\text{H}^{11,7}$), 1.94 с (3H, OAc), 1.98 с (6H, 2OAc), 2.18 м (1H, H^{11}), 2.36 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.23 д (1H, H^{18} , J 9.1 Гц), 3.49 д (1H, H^{18} , J 9.1 Гц), 3.97 м (1H, $\text{H}^{5''}$), 4.07 д.д (1H, $\text{H}^{6''}$, J 12.6, 1.9 Гц), 4.22 д.д (1H, $\text{H}^{6''}$, J 12.6, 5.0 Гц), 4.50 с (2H, CH_2), 5.22 т (1H, $\text{H}^{3''}$, J 9.6 Гц), 5.36 т (1H, $\text{H}^{4''}$, J 9.6 Гц)*, 5.40 т (1H, $\text{H}^{2''}$, J 9.6 Гц)*, 5.82 д (1H, $\text{H}^{1''}$, J 9.6 Гц), 6.20 д.д (1H, H^{14} , J 1.6, 0.8 Гц), 7.14 уш.с (1H, H^{16}), 7.26 т (1H, H^{15} , J 1.6 Гц), 7.68 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.57 (C^2), 19.15 (C^6), 19.28 (C^{20}), 19.86 (C^{17}), 20.23 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.26 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.36 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.40 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 25.45 (C^{12}), 27.42 (C^{19}), 28.60 (C^{11}), 33.73 (C^7), 35.90 (C^1), 36.73 (C^3), 37.70 (C^4), 38.61 (C^{10}), 52.43 (C^5), 61.32 ($\text{C}^{6''}$), 64.52 (C^{18}), 67.45 ($\text{C}^{2''}$)*, 69.99 ($\text{C}^{4''}$)*, 72.44 ($\text{C}^{3''}$), 73.43 (CH_2), 74.85 ($\text{C}^{5''}$), 86.31 ($\text{C}^{1''}$), 110.58 (C^{14}), 120.35 (C^3), 125.30 (C^{13}), 126.13 (C^8), 138.09 (C^{16}), 139.60 (C^9), 142.36 (C^{15}), 146.40 ($\text{C}^{2'}$), 168.52 (CH_3CO), 169.12 (CH_3CO), 169.62 (CH_3CO), 170.16 (CH_3CO). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+$ 713.3513. $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{O}_{11}\text{N}_3$. Вычислено: 713.3518 [M].



Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

Метил 7*R*-[(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оата (377). Выход 58%, белый аморфный порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.69 с (3H, C^{20}H_3), 1.01 т.д (1H, H^3 , J 13.2, 4.3 Гц), 1.17 с (3H, C^{19}H_3), 1.22 м (1H, H^1), 1.48 д.м (1H, H^2 , J 13.5 Гц), 1.60 с (3H, C^{17}H_3), 1.72 д.д (1H, H^5 , J 14.0, 3.8 Гц), 1.76-1.82 м (2H, $\text{H}^{1,2}$), 1.83 с (3H, OAc), 1.94 с (3H, OAc), 1.98 с (3H, OAc), 2.16 с (3H, OAc),



1.98-2.11 м (3H, $\text{H}^{6,6,11}$), 2.18 м (2H, $\text{H}^{3,11}$), 2.40 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.59 с (3H, OCH_3), 3.64 д (1H, H^7 , J 2.5 Гц), 4.11 м (2H, $\text{H}^{6'',6''}$), 4.20 м (1H, $\text{H}^{5''}$), 4.57 д (1H, CH_2 , J 12.4 Гц), 4.73 д (1H, CH_2 , J 12.4 Гц), 5.21 д.д (1H, $\text{H}^{3''}$, J 9.1, 3.2 Гц), 5.49 д.д (1H, $\text{H}^{4''}$, J 3.2, 1.0 Гц), 5.52 т (1H, $\text{H}^{2''}$, J 9.1 Гц), 5.81 д (1H, $\text{H}^{1''}$, J 9.1 Гц), 6.21 д (1H, H^{14} , J 1.6 Гц), 7.15 с (1H, H^{16}), 7.28 д (1H, H^{15} , J 1.6 Гц), 7.77 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.92 (C^{20}), 17.40 (C^{17}), 19.20 (C^2), 20.10 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.30 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.43 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.48 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 24.90 (C^{12})*, 24.70 (C^6)*, 27.96

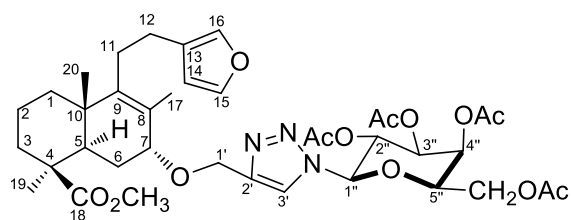
(C¹⁹), 28.76 (C¹¹), 36.23 (C³), 37.15 (C¹), 39.93 (C¹⁰), 43.29 (C⁴), 46.79 (C⁵), 51.04 (OCH₃), 61.06 (C^{6''}), 61.82 (CH₂), 66.76 (C^{2''})*, 67.70 (C^{4''})*, 70.51 (C⁷), 70.66 (C^{3''}), 73.72 (C^{5''}), 85.94 (C^{1''}), 110.55 (C¹⁴), 120.91 (C^{3'}), 125.10 (C¹³), 126.78 (C⁸), 138.23 (C¹⁶), 142.55 (C¹⁵), 144.58 (C⁹), 146.14 (C^{2'}), 168.86 (CH₃C=O), 169.18 (CH₃C=O), 169.78 (CH₃C=O), 170.13 (CH₃C=O), 177.78 (C¹⁸).

Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

Метил 7R-[(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-галактопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оата (378). Выход 70%, белый аморфный порошок.

[α]_D²⁰ + 30.18° (с 0.55; CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 756, 874 (фуран), 1159, 1755 (CO). УФ спектр,

λ_{макс}, нм (lgε): 260 (2.91). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.71 с (3H, C²⁰H₃), 1.04 т.д (1H, H³, *J* 13.2, 4.3 Гц), 1.19 с (3H, C¹⁹H₃), 1.22 т.д (1H, H¹, *J* 13.4, 3.0 Гц), 1.51 д.м (1H, H², *J* 13.5 Гц), 1.63 с (3H, C¹⁷H₃), 1.74 д.д (1H, H⁵, *J* 14.0, 3.7 Гц), 1.81 м (2H, H^{1,2}), 1.84 с (3H, OAc), 1.99 с (3H, OAc), 2.03



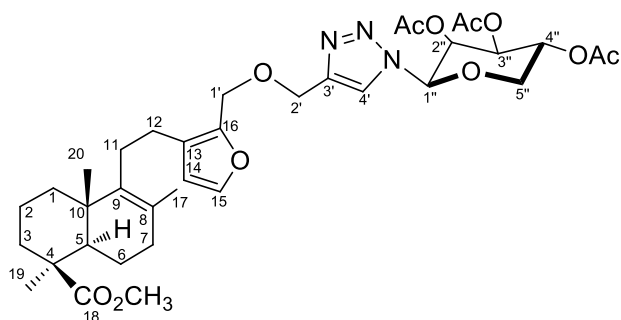
с (3H, OAc), 2.03 с (3H, OAc), 2.00-2.15 м (3H, H^{6,6,11}), 2.20 м (2H, H^{3,11}), 2.42 м (2H, H^{12,12}), 3.61 с (3H, OCH₃), 3.65 д (1H, H⁷, *J* 1.9 Гц), 3.97 д.д.д (1H, H^{5''}, *J* 9.7, 5.1, 2.2 Гц), 4.11 д.д (1H, H^{6''}, *J* 12.6, 2.2 Гц), 4.25 д.д (1H, H^{6''}, *J* 12.6, 5.1 Гц), 4.58 д (1H, CH₂, *J* 12.5 Гц), 4.75 д (1H, CH₂, *J* 12.5 Гц), 5.21 т

(1H, H^{3''}, *J* 9.7 Гц), 5.38 т (1H, H^{4''}, *J* 9.6 Гц)*, 5.44 т (1H, H^{2''}, *J* 9.7 Гц)*, 5.86 д (1H, H^{1''}, *J* 9.7 Гц), 6.23 д.д (1H, H¹⁴, *J* 1.9, 0.8 Гц), 7.18 д.д (1H, H¹⁶, *J* 1.6, 0.8 Гц), 7.30 д.д (1H, H¹⁵, *J* 1.9, 1.6 Гц), 7.74 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.05 (C²⁰), 17.58 (C¹⁷), 19.33 (C²), 20.13 (CH₃CO), 20.43 (CH₃CO), 20.46 (CH₃CO), 20.58 (CH₃CO), 24.84 (C¹²)*, 25.03 (C⁶)*, 28.10 (C¹⁹), 28.89 (C¹¹), 36.37 (C³), 37.28 (C¹), 40.08 (C¹⁰), 43.44 (C⁴), 46.92 (C⁵), 51.14 (OCH₃), 61.51 (C^{6''}), 62.01 (CH₂), 67.68 (C^{2''})*, 70.22 (C^{4''})*, 70.60 (C⁷), 72.69 (C^{3''}), 74.96 (C^{5''}), 85.60 (C^{1''}), 110.67 (C¹⁴), 120.85 (C^{3'}), 125.24 (C¹³), 126.87 (C⁸), 138.36 (C¹⁶), 142.66 (C¹⁵), 144.79 (C⁹), 146.50 (C^{2'}), 168.82 (CH₃C=O), 169.27 (CH₃C=O), 169.83 (CH₃C=O), 170.37 (CH₃C=O), 177.90 (C¹⁸). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 757.3431. C₃₈H₅₁O₁₃N₃. Вычислено: 757.3416 [M].

Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

Метил 16-[(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-ксилопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оата (379). Выход 50%, белый аморфный порошок.

$[\alpha]_D^{20} + 11.90^\circ$ (с 1.44; CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 875, 1041 (фуран), 1156, 1724, 1758 (CO).

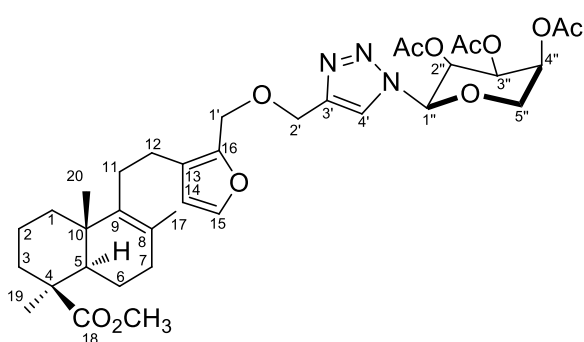


УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 258 (2.85), 219 (3.99).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.73 с (3H, C^{20}H_3), 0.99 д.т (1H, H^3 , J 13.2, 3.8 Гц), 1.18 с (3H, C^{19}H_3), 1.22 м (1H, H^1), 1.31 д (1H, H^5 , J 11.8 Гц), 1.50 д.м (1H, H^2 , J 13.4 Гц), 1.60 с (3H, C^{17}H_3), 1.68 м (1H, H^6), 1.85 с (5H, OAc, $\text{H}^{1,2}$), 1.93 м (2H, $\text{H}^{6,7}$), 2.02 с (3H, OAc), 2.05 с (3H, OAc), 2.01-2.10 м (2H,

$\text{H}^{7,11}$), 2.19 м (2H, $\text{H}^{11,3}$), 2.42 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.56 т (1H, $\text{H}^{5''}$, J 11.3 Гц), 3.60 с (3H, OCH_3), 4.26 д.д (1H, $\text{H}^{5''}$, J 11.3, 5.6 Гц), 4.46 с (2H, H^2), 4.62 с (2H, H^1), 5.12 м (1H, $\text{H}^{4''}$), 5.37 м (2H, $\text{H}^{2'':3''}$), 5.75 д (1H, $\text{H}^{1''}$, J 8.6 Гц), 6.27 д (1H, H^{14} , J 1.3), 7.31 д (1H, H^{15} , J 1.3 Гц), 7.71 с (1H, $\text{H}^{4'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.68 (C^{20}), 19.55 (C^2), 19.79 (C^{17}), 20.17 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.57 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.61 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.80 (C^6), 25.46 (C^{12}), 28.44 (C^{19}), 29.46 (C^{11}), 34.28 (C^7), 37.15 (C^1), 37.69 (C^3), 39.54 (C^{10}), 43.86 (C^4), 51.07 (OCH_3), 53.47 (C^5), 62.26 ($\text{C}^{5''}$), 63.07 ($\text{C}^{1'}$), 65.50 ($\text{C}^{2'}$), 68.37 ($\text{C}^{2''}$), 70.41 ($\text{C}^{4''}$), 72.06 ($\text{C}^{3''}$), 86.29 ($\text{C}^{1''}$), 111.41 (C^{14}), 120.82 ($\text{C}^{4'}$), 124.81 (C^{13}), 127.44 (C^8), 138.61 (C^9), 142.11 (C^{15}), 145.77 (C^{16}), 146.25 ($\text{C}^{3'}$), 168.92 (CH_3CO), 169.69 (CH_3CO), 169.87 (CH_3CO), 178.05 (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): Найдено: $[\text{M}]^+$ 699.3354. $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{O}_{11}\text{N}_3$. Вычислено: 699.3362 [M].

Метил-16-[[2,3,5-три-О-ацетил- β -L-арабинопиранозил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оната (380). Выход 55%, желтый аморфный порошок. $[\alpha]_D^{20} + 38.80^\circ$ (с 0.18; CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 764, 895, 1041 (фуран), 1160, 1724, 1751 (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 290 (1.56), 252 (3.23), 219 (3.87). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.:

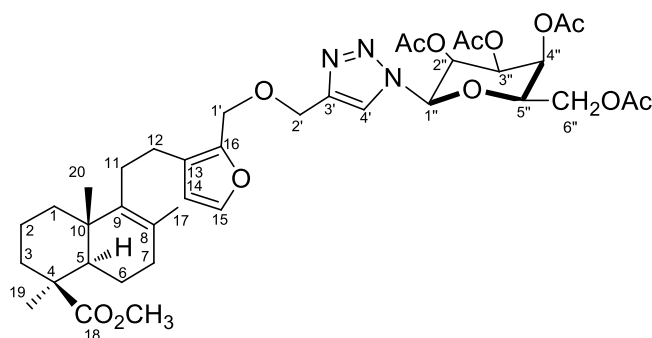


0.70 с (3H, C^{20}H_3), 0.97 д.т (1H, H^3 , J 13.1, 4.4 Гц), 1.15 с (3H, C^{19}H_3), 1.17 м (1H, H^1), 1.29 д (1H, H^5 , J 12.5 Гц), 1.50 м (1H, H^2), 1.58 с (3H, C^{17}H_3), 1.69 м (1H, H^6), 1.84 с (3H, OAc), 1.82-1.89 м (2H, $\text{H}^{2,1}$), 1.93 м (2H, $\text{H}^{6,7}$), 1.97 с (3H, OAc), 2.05 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 2.15 м (2H, $\text{H}^{11,3}$), 2.16 с (3H, OAc), 2.40 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.57 с (3H, OCH_3),

3.90 д (1H, $\text{H}^{5''}$, J 13.3 Гц), 4.13 д.д (1H, $\text{H}^{5''}$, J 13.3, 1.8 Гц), 4.45 с (2H, C^2H_2), 4.59 с (2H, C^1H_2), 5.21 д.д (1H, $\text{H}^{3''}$, J 9.3, 3.4 Гц), 5.38 уш.с (1H, $\text{H}^{4''}$), 5.53 т (1H, $\text{H}^{2''}$, J 9.3 Гц), 5.72 д (1H, $\text{H}^{1''}$, J 9.3 Гц), 6.25 д (1H, H^{14} , J 1.6), 7.28 д (1H, H^{15} , J 1.6 Гц), 7.78 с (1H, $\text{H}^{4'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.68 (C^{20}), 19.55 (C^2), 19.79 (C^{17}), 20.26 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.55 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.80 (C^6), 20.90 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$),

25.47 (C¹²), 28.42 (C¹⁹), 29.49 (C¹¹), 34.28 (C⁷), 37.15 (C¹), 37.69 (C³), 39.54 (C¹⁰), 43.86 (C⁴), 51.08 (OCH₃), 53.47 (C⁵), 62.29 (C^{5''}), 63.18 (C^{1'}), 67.17 (C^{2'}), 67.70 (C^{2''}), 68.15 (C^{4''}), 70.52 (C^{3''}), 86.65 (C^{1''}), 111.41 (C¹⁴), 120.95 (C^{4'}), 125.17 (C¹³), 127.43 (C⁸), 138.61 (C⁹), 142.11 (C¹⁵), 145.62 (C¹⁶), 146.27 (C^{3'}), 169.02 (CH₃C=O), 169.84 (CH₃C=O), 170.11 (CH₃C=O), 178.05 (C¹⁸). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 699.3372. C₃₆H₄₉O₁₁N₃. Вычислено: 699.3362 [M].

Метил-16-[[2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оната (381). Выход 60%, светло-желтый аморфный

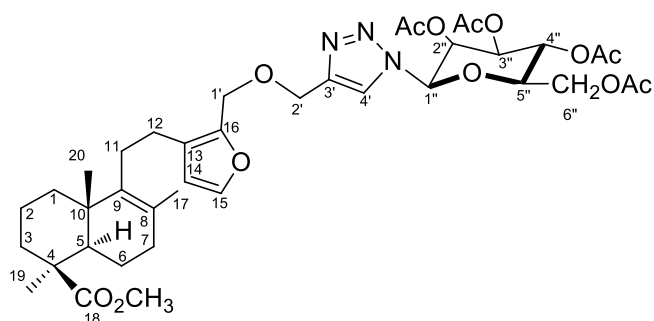


порошок. $[\alpha]_D^{20} + 25.06^\circ$ (с 1.58; CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 732, 1064 (фуран), 1160, 1753 (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lgε): 284 (2.39), 253 (2.89), 218 (3.93). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.69 с (3H, C²⁰H₃), 0.96 т.д (1H, H³, *J* 13.2, 3.8 Гц), 1.14 с (4H, C¹⁹H₃, H¹), 1.27 д (1H, H⁵, *J* 12.4 Гц), 1.47 м (1H, H²), 1.57 с (3H, C¹⁷H₃), 1.63-1.77 м (2H, H^{6,2}), 1.78-2.07 м (5H,

H^{1,6,7,7,11}), 1.82 с (3H, OAc), 1.99 с (3H, OAc), 2.02 с (3H, OAc), 2.13 м (2H, H^{3,11}), 2.12 с (3H, OAc), 2.39 м (2H, H^{12,12}), 3.56 с (3H, OCH₃), 4.15 м (2H, H^{6'',6''}), 4.19 т (1H, H^{5''}, *J* 6.5 Гц), 4.45 с (2H, C^{2'}H₂), 4.57 с (2H, C^{1'}H₂), 5.08 д (1H, C^{6''}H₂, *J* 8.6 Гц), 5.10 д (1H, C^{6''}H₂, *J* 8.6 Гц), 5.22 д.д (1H, H^{3''}, *J* 9.7, 3.2 Гц), 5.56 д (1H, H^{4''}, *J* 3.2 Гц), 5.48 т (1H, H^{2''}, *J* 9.7 Гц), 5.80 д (1H, H^{1''}, *J* 9.7 Гц), 6.24 д (1H, H¹⁴, *J* 1.6 Гц), 7.27 д (1H, H¹⁵, *J* 1.6 Гц), 7.83 с (1H, H^{4'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.50 (C²⁰), 19.35 (C²), 19.60 (CH₃CO), 20.01 (CH₃CO), 20.26 (CH₃CO), 20.40 (CH₃CO), 20.40 (C¹⁷), 20.59 (C⁶), 25.27 (C¹²), 28.20 (C¹⁹), 29.28 (C¹¹), 34.06 (C⁷), 36.94 (C¹), 37.47 (C³), 39.33 (C¹⁰), 43.64 (C⁴), 50.86 (OCH₃), 53.25 (C⁵), 61.05 (C^{1'}), 62.19 (C^{6''}), 62.98 (C^{2'}), 66.76 (C^{2''})*, 67.87 (C^{4''})*, 70.57 (C^{3''}), 73.64 (C^{5''}), 85.88 (C^{1''}), 111.24 (C¹⁴), 120.85 (C^{4'}), 124.63 (C¹³), 127.22 (C⁸), 138.40 (C⁹), 141.93 (C¹⁵), 145.48 (C¹⁶), 146.03 (C^{3'}), 168.79 (CH₃C=O), 169.58 (CH₃C=O), 169.77 (CH₃C=O), 170.08 (CH₃C=O), 177.80 (C¹⁸). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 771.3578. C₃₉H₅₃O₁₃N₃. Вычислено: 771.3571 [M].

Соседние сигналы, помеченные * можно поменять местами

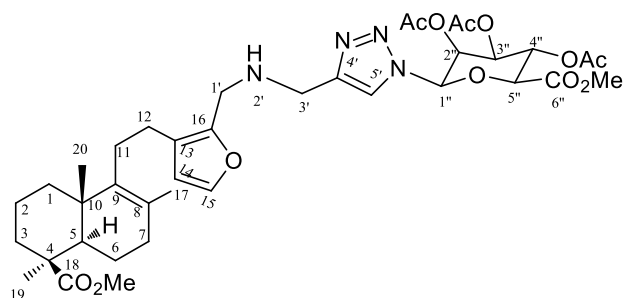
Метил-16-[[[(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-галактопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оната (382). Выход 63%, белый аморфный порошок. $[\alpha]_D^{20} + 1.70^\circ$ (с 0.12; CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 891, 1039 (фуран),



1159, 1734, 1756 (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 281 (2.92), 243 (3.51), 220 (3.75). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.71 с (3H, C^{20}H_3), 0.97 м (1H, H^3), 1.16 с (4H, C^{19}H_3 , H^1), 1.27 м (1H, H^5), 1.50 м (1H, H^2), 1.59 с (3H, C^{17}H_3), 1.61-1.77 м (2H, $\text{H}^{6,2}$), 1.76-2.05 м (5H, $\text{H}^{1,6,7,7,11}$),

1.82 с (3H, OAc), 1.96 с (3H, OAc), 1.98 с (3H, OAc), 2.02 с (3H, OAc), 2.14 м (2H, $\text{H}^{3,11}$), 2.40 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.58 с (3H, OCH_3), 3.97 м (1H, $\text{H}^{5''}$), 4.12 д.д (1H, $\text{H}^{6''}$, J 12.4, 2.2 Гц), 4.23 д.д (1H, $\text{H}^{6''}$, J 12.4, 4.8 Гц), 4.46 с (2H, C^2H_2), 4.58 с (2H, C^1H_2), 5.22 т (1H, $\text{H}^{3''}$, J 9.6 Гц), 5.37 т (1H, $\text{H}^{4''}$, J 9.6 Гц)*, 5.39 т (1H, $\text{H}^{2''}$, J 9.6 Гц)*, 5.83 д (1H, $\text{H}^{1''}$, J 9.6 Гц), 6.25 д (1H, H^{14} , J 2.2 Гц), 7.29 д (1H, H^{15} , J 2.2 Гц), 7.74 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.59 (C^{20}), 19.39 (C^2), 20.29 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.48 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.55 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.55 ($\text{C}\text{H}_3\text{CO}$), 20.68 (C^{17}), 20.70 (C^6), 25.09 (C^{12}), 28.15 (C^{19}), 29.68 (C^{11}), 33.96 (C^7), 37.00 (C^1), 37.74 (C^3), 40.12 (C^{10}), 43.48 (C^4), 51.21 (OCH_3), 52.64 (C^5), 61.21 ($\text{C}^{1'}$), 61.63 ($\text{C}^{6''}$), 62.03 (C^2), 66.83 ($\text{C}^{2''}$)*, 67.81 ($\text{C}^{4''}$)*, 70.86 ($\text{C}^{3''}$), 73.97 ($\text{C}^{5''}$), 86.23 ($\text{C}^{1''}$), 110.71 (C^{14}), 121.04 ($\text{C}^{4'}$), 125.59 (C^{13}), 126.97 (C^8), 138.42 (C^9), 142.74 (C^{15}), 144.82 (C^{16}), 146.39 (C^3), 168.80 (CH_3CO), 169.94 (CH_3CO), 170.11 (CH_3CO), 170.59 (CH_3CO), 177.06 (C^{18}). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+$ 771.3577. $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{O}_{13}\text{N}_3$. Вычислено: 771.3573 [M].

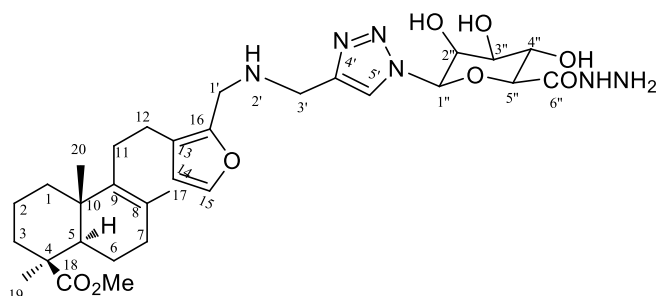
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(Метоксикарбонил)-6-(4-[[[(3-[[2-[(4*aR*,5*S*,8*aS*)-5-(метоксикарбонил)-2,5,8*a*-триметил-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-октагидронафталин-1-ил]этил}фуран-2-ил)метиламино]метил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триил триацетат (383). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.3 ммоль) соединения **345** в 10 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно добавили 0.24 мл (1.3 ммоль)



ДИПЕА, 0.48 г (1.3 ммоль) 2,3,4-три-*O*-ацетил- α -*D*-глюкопиринозилазида **366** и 0.012 г (0.013 ммоль) CuI . Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель удалили, остаток растворили

в хлороформе, промыли 2 N водным раствором H_2SO_4 (2×50 мл), водой (2×50 мл), водным раствором $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1) (2×50 мл), водой (2×50 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (100:1, хлороформ-метанол). Получили 0.60 г (55%) соединения **383** в виде аморфного порошка. $[\alpha]_D^{20} + 56.4^\circ$ (с 0.02; CHCl_3). ИК-спектр, cm^{-1} : 1039, 1219 (C-O-C), 1724 (CO_2Me), 1759 уш. (C=O), 3396 (NH). УФ-спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 279 (2.69). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.72 с (3H, C^{20}H_3), 0.98 д.т (1H, H^3 , $J = 13.3, 3.7$ Гц), 1.17 с (3H, C^{19}H_3), 1.21 м (1H, H^1), 1.29 д (1H, H^5 , $J 11.82$ Гц), 1.49 м (1H, H^2), 1.59 с (3H, C^{17}H_3), 1.68 м (1H, H^6), 1.78-1.93 м (4H, $\text{H}^{2,1,6,7}$), 1.96-2.04 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 1.99 с (3H, OAc), 2.00 с (3H, OAc), 2.02 с (3H, OAc), 2.15-2.18 м (2H, $\text{H}^{3,11}$), 2.37 м (2H, H^{12}), 3.59 с (3H, OCH_3), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.74 с (2H, C^3H_2), 3.83 с (2H, C^1H_2), 4.28 д (1H, $\text{H}^{5''}$, $J 9.7$ Гц), 5.31 т (1H, $\text{H}^{2''}$, $J 9.1$ Гц), 5.40 м (1H, $\text{H}^{3''}$), 5.44 т (1H, $\text{H}^{4''}$, $J 9.7$ Гц), 5.87 д (1, $\text{H}^{1''}$, $J 9.1$ Гц), 6.22 д (1H, H^{14} , $J 1.6$ Гц), 7.26 д (1H, H^{15} , $J 1.6$ Гц), 7.72 с (1H, $\text{H}^{5'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.65 (C^{20}), 19.51 (C^2), 19.79 (C^{17}), 20.10 (CH_3CO), 20.39 (CH_3CO), 20.46 (CH_3CO), 20.75 (C^6), 25.37 (C^{12}), 28.37 (C^{19}), 29.49 (C^{11}), 34.21 (C^7), 37.11 (C^1), 37.62 (C^3), 39.50 (C^{10}), 43.48 (C^3), 43.58 (C^4), 51.06 (OCH_3), 53.04 (C^5), 53.41 (OCH_3), 61.76 ($\text{C}^{1'}$), 68.89 ($\text{C}^{4''}$), 69.94 ($\text{C}^{2''}$), 71.83 ($\text{C}^{3''}$), 74.77 ($\text{C}^{1''}$), 85.30 ($\text{C}^{5''}$), 111.15 (C^{14}), 120.11 ($\text{C}^{5'}$), 122.09 (C^{13}), 127.32 (C^8), 138.61 (C^9), 141.19 (C^{15}), 47.44 ($\text{C}^{4'}$), 147.81 (C^{16}), 166.07 (CH_3CO), 168.76 (CH_3CO), 169.26 (CH_3CO), 169.71 (CH_3CO), 178.03 (C^{18}). Масс-спектр LS-MS: Найдено: $[\text{M}+\text{H}] 757.363$. $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{12}$. Вычислено: 757.342 $[\text{M}+\text{H}]$.

(1S,4aS,8aR)-Метил 5-(2-{2-[(1-{(2S,3S,4R,5R,6R)-6-(гидразинокарбонил)-3,4,5-тригидрокси тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил} метиламино) метил]-фуран-3-ил} этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (384). К перемешиваемому раствору 0.60 г (0.7 ммоль) соединения **383** в смеси 42 мл метанола и 14 мл хлороформа при 20°C добавили 1.32 мл гидразин гидрата и перемешивали в течение 5 часов. Растворитель удалили под вакуумом, к остатку добавили бензол и упарили под вакуумом (5 раз по 10 мл). Остаток хроматографировали на силикагеле (10:1, хлороформ-метанол).



Получили 0.30 г (80%) соединения **384** в виде аморфного порошка. $[\alpha]_D^{20} + 32.9^\circ$ (с 0.65; CH_3OH). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1039, 1230, 1537, 1625, 1664 (CONH), 1724 (C=O), 3290 (NH_2 , OH).

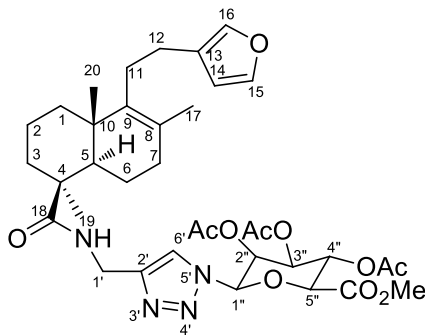
УФ-спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 206 (4.19). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.72 с (3H, C^{20}H_3), 1.01 д.т

(1H, H³, *J* 13.3, 3.7 Гц), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.19 м (1H, H¹), 1.31 д (1H, H⁵, *J* 11.82 Гц), 1.47 м (1H, H²), 1.59 с (3H, C¹⁷H₃), 1.68 м (1H, H⁶), 1.74-2.05 м (6H, H^{2,11,1,6,7,7}), 2.12-2.18 м (2H, H^{3,11}), 2.38 м (2H, H¹²), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.73 уш. с (2H, C³H₂), 3.62 т (1H, H^{4''}, *J* 9.7 Гц), 3.72 м (1H, H^{3''}), 3.80 уш. с (2H, C¹H₂), 3.94 т (1H, H^{2''}, *J* 9.1 Гц), 4.05 д (1H, H^{5''}, *J* 9.7 Гц), 5.69 д (1H, H^{1''}, *J* 9.1 Гц), 6.28 д (1H, H¹⁴, *J* = 1.6 Гц), 7.35 д (1H, H¹⁵, *J* = 1.6 Гц), 8.12 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.39 (C²⁰), 20.27 (C¹⁷), 20.61 (C²), 21.98 (C⁶), 26.47 (C¹²), 28.87 (C¹⁹), 30.64 (C¹¹), 35.27 (C⁷), 38.44 (C¹), 38.70 (C³), 40.72 (C¹⁰), 43.84 (C^{3'}), 43.99 (C⁴), 45.00 (C^{1'}), 51.77 (OCH₃), 54.80 (C⁵), 72.50 (C^{4''}), 73.44 (C^{2''}), 77.61 (C^{3''}), 78.52 (C^{1''}), 89.11 (C^{5''}), 112.32 (C¹⁴), 123.81 (C⁸), 123.85 (C¹³), 128.57 (C⁸), 139.85 (C⁹), 142.84 (C¹⁵), 146.93 (C^{4'}), 148.89 (C¹⁶), 169.52 (CONH), 179.63 (C¹⁸).

(2R,3R,4S,5S,6S)-2-[4-((1S,4aS,8aR)-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,4а,б-триметил-1,2,3,4,4а, 7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксамидо)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-6-(метокси-

карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат (385). К перемешиваемому раствору 0.30 г (0.90 ммоль) соединения **337** в 10 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно добавили 0.16 мл (0.90 ммоль) ДИПЕА, 0.34 г (0.90 ммоль) 2,3,4-три-*O*-ацетил- α -*D*-глюкуронопиринозилазида **366** и 0.008 г (0.09 ммоль) CuI. Подняли температуру

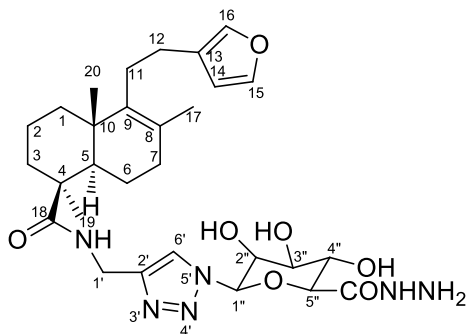
реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель удалили, остаток растворили в хлороформе, промыли 2 N водным раствором H₂SO₄ (2 × 50 мл), водой (2 × 50 мл), водным раствором NH₄Cl/NH₄OH (9:1) (2 × 50 мл), водой (2 × 50 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (100:1, хлороформ-метанол). Получили 0.32 г (50%) соединения **385** в



виде аморфного порошка. $[\alpha]_D^{20} + 22^\circ$ (с 0.01; CH₃OH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1670 (CONH) 1760 (C=O), 3449 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lgε): 201 (1.57). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.65 с (3H, C²⁰H₃), 1.05 т.д (1H, H³, *J* 14.0, 3.2 Гц), 1.13 с (4H, C¹⁹H₃, H¹), 1.28 д (1H, H⁵, *J* 12.4 Гц), 1.48 д.м (1H, H², *J* 12.9 Гц), 1.55 с (3H, C¹⁷H₃), 1.71-2.01 м (8H, H^{6,1,2,3,7,7,11}), 1.97 с, 1.99 с (9H, 3OCOCH₃), 2.07 д.м (1H, H³, *J* 15.1 Гц), 2.15 м (1H, H¹¹), 2.36 м (2H, H^{12,12}), 3.65 с (3H, OCH₃), 4.33 д.д (1H, H^{5''}, *J* 9.7, 1.9 Гц), 4.43 м (2H, C¹H₂), 5.34 т (1H, H^{2''}, *J* 9.1 Гц), 5.45 м (2H, H^{3'',4''}), 5.92 д.д (1H, H^{1''}, *J* 9.1, 2.7 Гц), 6.21 с (1H, H¹⁴), 6.36 уш.с (1H, NH), 7.15 с (1H, H¹⁵), 7.27 с (1H, H¹⁶), 7.83 с (1H, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.84 (C²⁰), 19.60 (C¹⁷), 19.65 (C²), 19.96 (OCOCH₃), 20.29 (OCOCH₃), 20.37 (OCOCH₃), 21.23 (C⁶), 25.55 (C¹²), 28.84 (C¹¹), 29.47 (C¹⁹), 34.40 (C⁷), 34.65 (C^{1'}), 37.40 (C¹), 37.70 (C³), 39.65 (C¹⁰), 43.70 (C⁴), 52.85 (C⁵), 53.82 (OCH₃), 68.86 (C^{4''}), 70.05 (C^{2''}),

71.86 (C^{3''}), 74.69 (C^{1''}), 85.21 (C^{5''}), 110.67 (C¹⁴), 121.10 (C^{6'}), 125.40 (C¹³), 126.89 (C⁸), 138.24 (C¹⁵), 138.89 (C⁹), 142.52 (C¹⁶), 145.32 (C^{2'}), 166.04 (CO₂CH₃), 168.46 (OCOCH₃), 169.17 (OCOCH₃), 169.68 (OCOCH₃), 176.81 (C¹⁸). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 712.3305. C₃₆H₄₈O₁₁N₄. Вычислено: 712.3314 [M].

(1S,4aS,8aR)-5-[2-(Фуран-3-ил)этил]-N-({1-[(2R,3R,4S,5S,6S)-6-(гидразинокарбонил)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксамид (386). К перемешиваемому раствору 0.32 г (0.4 ммоль) соединения **385** в смеси 28 мл метанола и 9 мл хлороформа при 20°C добавили 0.30 мл гидразин гидрата и перемешивали в течение 5 часов. Растворитель удалили под вакуумом, к остатку добавили бензол и упарили под вакуумом (5 раз по 10 мл). Остаток хроматографировали



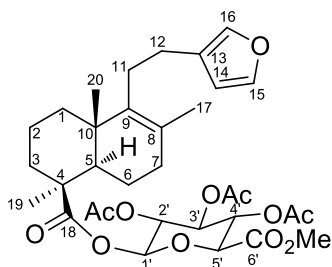
на силикагеле (10:1, хлороформ-метанол). Получили 0.20 г (80%) соединения **386** в виде масла. $[\alpha]_D^{20} + 36^\circ$ (с 2.25; CH₃OH). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 598, 1024, 1093, 1529 (C=C, C-O-C), 1623, 1660 (CONH), 3309 (NH₂, OH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lgε): 204 (4.19). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.68 с (3H, C²⁰H₃), 1.09 м (1H, H³), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.16 м (1H, H¹), 1.28 д (1H, H⁵, J 12.4 Гц), 1.50 д.м (1H, H², J 13.5 Гц),

1.59 с (3H, C¹⁷H₃), 1.76 м (1H, H⁶), 1.82-2.05 м (7H, H^{6,1,2,3,7,7,11}), 2.11 д.м (1H, H³, J 14.0 Гц), 2.18 м (1H, H¹¹), 2.36 м (2H, H^{12,12}), 3.55 м (1H, H^{4''}), 3.69 м (1H, H^{3''}), 3.90 т (1H, H^{2''}, J 9.1 Гц), 3.96 д (1H, H^{5''}, J 9.7 Гц), 4.37 м (2H, C¹H₂), 5.59 д (1H, H^{1''}, J 9.1 Гц), 6.26 с (1H, H¹⁴), 7.23 с (1H, H¹⁵), 7.33 с (1H, H¹⁶), 7.71 т (1H, NH, J 5.6 Гц), 7.97 с (1H, H^{6'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.78 (C²⁰), 20.02 (C¹⁷), 20.89 (C²), 22.37 (C⁶), 26.72 (C¹²), 29.90 (C¹⁹), 30.27 (C¹¹), 35.54 (C⁷), 35.72 (C¹), 38.55 (C¹), 38.77 (C³), 40.95 (C¹⁰), 44.97 (C⁴), 55.61 (C⁵), 72.46 (C^{4''}), 73.39 (C^{2''}), 77.81 (C^{3''}), 78.49 (C^{1''}), 89.24 (C^{5''}), 111.68 (C¹⁴), 123.69 (C^{6'}), 126.74 (C¹³), 128.11 (C⁸), 139.60 (C¹⁵), 140.32 (C⁹), 143.92 (H¹⁶), 146.45 (C^{2'}), 169.50 (CONHNH₂), 179.62 (C¹⁸). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: 571.2996 [M⁺-15]. C₂₉H₃₉N₅O₇ Вычислено: для C₂₉H₄₂N₆O₇, M = 586.3110.

(2S,3S,4S,5R,6S)-2-[(1S,4aS,8aR)-5-[2-(Фуран-3-ил)этил]-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбонилокси]-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат (387). К перемешиваемому раствору фломизоиковой кислоты **310** (1.00 г, 3.00 ммоль) в 10 мл хлористого метилена добавили 2,3,4-три-*O*-ацетил-1-бром- α -*D*-глюкопирануранат **256** (1.50 г, 4.00 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (0.96 г, 3.00 ммоль) и карбонат цезия (2.04 г, 6.30 ммоль) в 2 мл воды. Реакционную массу перемешивали 24 ч, органическую фазу промыли три раза водой (3 × 50 мл), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме.

Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент–хлороформ). Получили 1.40 г (75%) гликозида **387** в виде масла. $[\alpha]_D^{20} + 56.4^\circ$ (с 0.02; CHCl_3). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1759 (C=O).

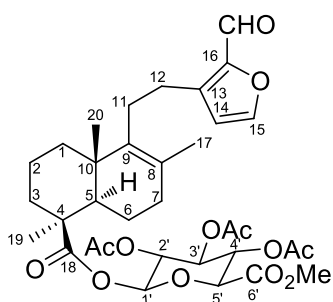
УФ-спектр, λ_{max} , нм ($\text{lg}\epsilon$): 201 (1.57). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.77 с (3H, C^{20}H_3), 0.98 т.д (1H, H^3 , J 12.8, 4.3 Гц), 1.14 с (3H, C^{19}H_3), 1.20 м (1H, H^1), 1.32 д (1H, H^5 , J 11.8 Гц), 1.48 д.м (1H, H^2 , J 13.8



Гц), 1.58 с (3H, C^{17}H_3), 1.65-2.06 (6H, $\text{H}^{6,1,2,6,7,7}$), 1.97 с, 1.98 с (9H, 3 OCOCH_3), 2.14-2.23 м (2H, $\text{H}^{11,11}$), 2.16 д (1H, H^3 , J 12.8 Гц), 2.38 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.65 с (3H, OCH_3), 4.10 д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 10.2 Гц), 5.17 т (1H, $\text{H}^{4'}$, J 10.2 Гц), 5.20 м (1H, H^2), 5.27 т (1H, $\text{H}^{3'}$, J 9.7 Гц), 5.71 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 8.1 Гц), 6.23 с (1H, H^{14}), 7.17 с (1H, H^{15}), 7.29 с (1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.93 (C^{20}), 19.29 (C^2), 19.69 (C^{17}), 20.44 (OCOCH_3), 20.49 (OCOCH_3), 20.56 (OCOCH_3), 20.63 (C^6), 25.64 (C^{12}), 27.96 (C^{19}), 28.85 (C^{11}), 34.23 (C^7), 37.05 (C^1), 37.35 (C^3), 39.69 (C^{10}), 44.10 (C^4), 52.79 (C^5), 53.49 (OCH_3), 69.14 ($\text{C}^{4'}$), 69.77 ($\text{C}^{2'}$), 71.95 (C^3), 72.70 ($\text{C}^{1'}$), 90.91 ($\text{C}^{5'}$), 110.75 (C^{14}), 125.48 (C^{13}), 127.39 (C^8), 138.32 (C^{15}), 138.53 (C^9), 142.62 (H^{16}), 166.60 (CH_3CO), 168.97 (CH_3CO), 169.38 (CH_3CO), 169.93 (CO_2CH_3), 175.61 (C^{18}). Масс-

спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+ 632.2820$. $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_{12}$. Вычислено: 632.2827 [M].

(2S,3S,4S,5R,6S)-2-[(1S,4aS,8aR)-5-[2-(2-Формилфуран-3-ил)этил]-1,4а,6-триметил-1,2,3,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбонилокси]-6-(метоксикарбонил)тетра-гидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат (388). К перемешиваемому раствору 1.40 г (2.30 ммоль) гликозида фломизоиковой кислоты **387** в 5 мл ДМФА при комнатной температуре добавили по каплям 0.40 мл (4.60 ммоль) POCl_3 . Реакционную массу перемешивали 48 ч, вылили в 50 мл

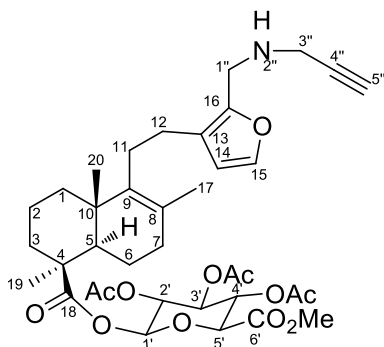


насыщенного водного раствора NaOAc и экстрагировали хлороформом (3 \times 50 мл). Органический слой промыли 5%-ным водным раствором NaHCO_3 (3 \times 50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (100:1, хлороформ-метанол). Получили 1.30 г (87%) соединения **388**. $[\alpha]_D^{20} + 48.06^\circ$ (с 0.036; CHCl_3). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 601, 732, 894 (C=C), 1037, 1070, 1219, 1376, 1440 (C-O-C),

1675, 1759 (C=O), 2939 (CHO). УФ-спектр, λ_{max} , нм ($\text{lg}\epsilon$): 279 (4.88). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.79 с (3H, C^{20}H_3), 1.01 т.д (1H, H^3 , J 13.8, 4.3 Гц), 1.15 с (3H, C^{19}H_3), 1.22 м (1H, H^1), 1.34 д (1H, H^5 , J 10.1 Гц), 1.53 д.м (1H, H^2 , J 15.2 Гц), 1.62 с (3H, C^{17}H_3), 1.69-2.10 (6H, $\text{H}^{6,1,2,6,7,7}$), 2.00 с (9H, 3 OCOCH_3), 2.16-2.28 м (2H, $\text{H}^{11,11}$), 2.18 д (1H, H^3 , J 14.0 Гц), 2.78 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.67 (3H, OCH_3), 4.10 д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 10.2 Гц), 5.19 т (1H, $\text{H}^{4'}$, J 10.2 Гц), 5.20 м (1H, H^2), 5.28 т (1H, $\text{H}^{3'}$, J 9.1 Гц), 5.71 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 8.1 Гц), 6.46 д (1H, H^{14} , J 1.6 Гц), 7.54 д (1H, H^{15} , J 1.6 Гц), 9.72 с (1H, CHO). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.95 (C^{20}), 19.29 (C^2), 19.75 (C^{17}), 20.45 (OCOCH_3), 20.50 (OCOCH_3), 20.57 (OCOCH_3), 20.59 (C^6), 25.48 (C^{12}), 27.90 (C^{19}), 28.81 (C^{11}), 34.24 (C^7), 37.03 (C^1), 37.32 (C^3), 39.75 (C^{10}), 44.09 (C^4), 52.80 (C^5), 53.40 (OCH_3), 69.13 ($\text{C}^{4'}$), 69.75 ($\text{C}^{2'}$), 71.90 ($\text{C}^{3'}$), 72.66 ($\text{C}^{1'}$), 90.91 (C^5), 113.88 (C^{14}), 128.33 (C^8), 137.67 (C^9), 147.40 (C^{13}), 148.06 (C^{15}), 148.09 (H^{16}), 166.61 (CH_3CO), 169.00 (CH_3CO), 169.41 (CH_3CO), 169.93 (CO_2CH_3), 175.58 (C^{18}), 177.95 (CHO). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+$ 660.2761. $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_{12}$. Вычислено: 660.2776 [M].

(2S,3S,4S,5R,6S)-2-(Метоксикарбонил)-6-[(1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-5-(2-{2-[(проп-2-иниламино)метил]фуран-3ил}этил)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбонилокси]тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат (389). К раствору 0.27 г (3.00 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина в 10 мл хлористого метилена добавили 0.66 мл (4.80 ммоль) триэтиламина, перемешивали 30 мин, добавили 1.30 г (2.00 ммоль) метил-16-формилламбертионата **388** и 1.00 г безводного сульфата магния и перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали, растворитель удалили на вакууме.

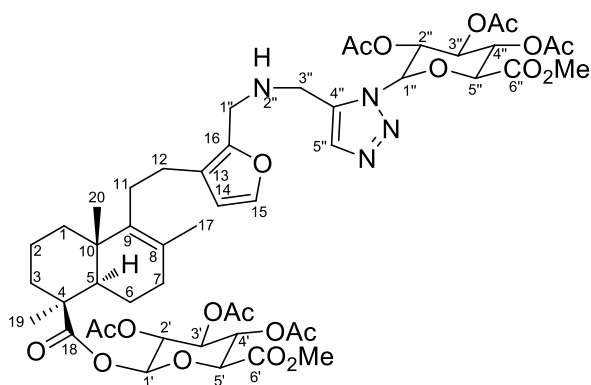


Остаток растворили в абсолютном метаноле и при перемешивании порционно добавили 0.28 (7.40 ммоль) боргидрида натрия. Дополнительно перемешивали 24 часа, добавили 50 мл воды, экстрагировали хлороформом (3 × 40 мл), объединенные органические экстракты промыли водой (3 × 50 мл) и сушили сульфатом магния. Растворитель удалили на вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (100:1, хлороформ-метанол). Получили 0.86 г (63%) соединения

389. $[\alpha]_D^{20} + 42$ (с 0.007; CHCl_3). ИК-спектр, cm^{-1} : 601, 892, 1037, 1070, 1220, 1375, 1440 (C=C, C-O-C), 1759 уш. (C=O), 2107 (C≡C), 3284 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lgε): 203 (4.09). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.76 с (3H, C^{20}H_3), 0.98 т.д (1H, H^3 , J 13.6, 4.7 Гц), 1.13 с (3H, C^{19}H_3), 1.16 м (1H, H^1), 1.31 д (1H, H^5 , J 10.8 Гц), 1.48 д.м (1H, H^2 , J 13.4 Гц), 1.60 с (3H, C^{17}H_3), 1.66-2.00 (6H, $\text{H}^{6,1,2,6,7,7}$), 1.96 с, 1.97 с (9H, 3 COCH_3), 2.10-2.17 м (3H, $\text{H}^{11,11,3}$), 2.19 т (1H, $\text{H}^{5''}$, J 2.2 Гц), 2.36 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.35 д.д (2H, $\text{C}^{3''}\text{H}_2$, J 16.7, 2.2 Гц), 3.64 с (3H, OCH_3), 3.77 с (2H, $\text{C}^{1''}\text{H}_2$), 4.09 д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 10.2 Гц), 5.16 т (1H, $\text{H}^{4'}$, J 10.2 Гц), 5.18 м (1H, H^2), 5.26 т (1H, $\text{H}^{3'}$, J 9.1 Гц), 5.70 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 8.1 Гц), 6.19 д (1H, H^{14} , J 1.6 Гц), 7.23 д (1H, H^{15} , J 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.92 (C^{20}), 19.30 (C^2), 19.79 (C^{17}), 20.41 (OCOCH_3), 20.46 (OCOCH_3), 20.53 (OCOCH_3), 20.60 (C^6), 25.33 (C^{12}), 27.92 (C^{19}), 29.60 (C^{11}), 34.22 (C^7), 36.88 ($\text{C}^{3''}$), 37.05 (C^1), 37.32 (C^3), 39.67 (C^{10}), 42.27 ($\text{C}^{1''}$), 44.07 (C^4), 52.76 (C^5), 53.43 (OCH_3), 69.10 ($\text{C}^{4'}$), 69.74 ($\text{C}^{2'}$), 71.58 ($\text{C}^{5''}$), 71.89 ($\text{C}^{3'}$), 72.64 ($\text{C}^{1'}$), 81.75 ($\text{C}^{4''}$), 90.87 (C^5), 111.13 (C^{14}), 122.47 (C^{13}), 127.41 (C^8), 138.42 (C^9), 141.30 (C^{15}), 147.30 (H^{16}),

166.56 (CO_2CH_3), 168.94 (CH_3CO), 169.34 (CH_3CO), 169.88 (CH_3CO), 175.56 (C^{18}). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+$ 699.3262. $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{NO}_{12}$. Вычислено: 699.78 [M].

(2S,3S,4S,5R,6S)-2-(Метоксикарбонил)-6-((1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-5-{2-(2-[(1-[(2R,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-триацетокси-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метиламино}метил)фуран-3-ил]этил}-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбонилокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат (390). К перемешиваемому раствору 0.86 г (1.20 ммоль) соединения **389** в 10 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно добавили 0.21 мл (1.20 ммоль) ДИПЕА, 0.48 г (1.20 ммоль) метил-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-азидо- α -*D*-глюкопирануроната **366** и 0.012 г (0.12 ммоль) CuI. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель

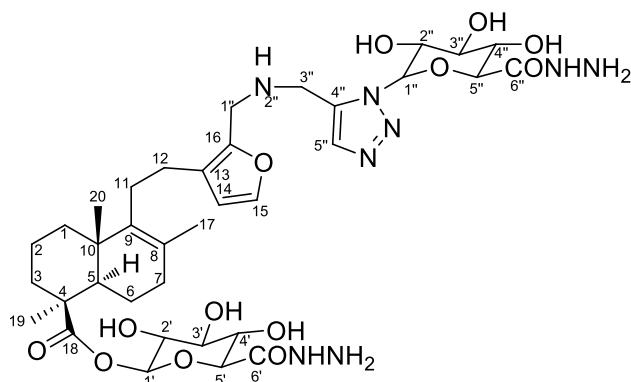


удалили, остаток растворили в хлороформе, промыли 2 N водным раствором H_2SO_4 (2 × 50 мл), водой (2 × 50 мл), водным раствором $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1) (2 × 50 мл), водой (2 × 50 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (100:1, хлороформ-метанол). Получили 0.70 г (56%) соединений **389** в виде аморфного

порошка. $[\alpha]_D^{20} + 15$ (с 0.012; CHCl_3). ИК-спектр, cm^{-1} : 600, 890, 1037, 1070, 1218, 1375, 1440 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1759 уш. ($\text{C}=\text{O}$), 3280 (NH). УФ-спектр, λ_{max} , нм (lgε): 204.0 (4.10). Спектр ЯМР ^1H , δ, м.д.: 0.76 с (3H, C^{20}H_3), 0.99 т.д (1H, H^3 , J 12.7, 4.1 Гц), 1.14 с (3H, C^{19}H_3), 1.18 м (1H, H^1), 1.32 д (1H, H^5 , J 10.5 Гц), 1.49 д.м (1H, H^2 , J 14.4 Гц), 1.58 с (3H, C^{17}H_3), 1.68-2.06 (6H, $\text{H}^{6,1,2,6,7,7}$), 1.98 с, 1.98 с, 2.00 с, 2.02 с (18H, 6COCH₃), 2.16 м (3H, $\text{H}^{11,11,3}$), 2.36 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.66 с (3H, OCH₃), 3.70 с (3H, OCH₃) 3.76 с (2H, C^3H_2), 3.85 с (2H, $\text{C}^{1'}\text{H}_2$), 4.10 д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 9.7 Гц), 4.28 д (1H, $\text{H}^{5'''}$, J 9.7 Гц), 5.17 т (1H, $\text{H}^{4'}$, J 9.7 Гц), 5.18 м (1H, H^2), 5.28 т (1H, $\text{H}^{3'}$, J 9.7 Гц), 5.31 т (1H, $\text{H}^{2'''}$, J 9.3 Гц), 5.43 м (2H, $\text{H}^{3''',4''''}$), 5.70 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 8.1 Гц), 5.88 д (1H, $\text{H}^{1''''}$, J 9.3 Гц) 6.22 д (1H, H^{14} , J 2.1 Гц), 7.26 д (1H, H^{15} , J 2.1 Гц), 7.76 с (1H, $\text{H}^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м.д.: 17.90 (C^{20}), 19.26 (C^2), 19.75 (C^{17}), 20.11 (COCH₃), 20.40 (COCH₃), 20.41 (COCH₃), 20.47 (2COCH₃), 20.54 (COCH₃), 20.59 (C^6), 25.33 (C^{12}), 27.93 (C^{19}), 29.42 (C^{11}), 34.18 (C^7), 36.98 (C^1), 37.28 (C^3), 39.65 (C^{10}), 43.26 ($\text{C}^{3''}$), 43.48 ($\text{C}^{1''}$), 44.07 (C^4), 52.77 (C^5), 53.06 (OCH₃), 53.38 (OCH₃), 68.85 ($\text{C}^{4''''}$), 69.10 ($\text{C}^{4'}$), 69.72 ($\text{C}^{2'}$), 69.91 ($\text{C}^{2'''}$), 71.82 ($\text{C}^{3''''}$), 71.90 ($\text{C}^{3'}$), 72.64 ($\text{C}^{1'}$), 72.73 ($\text{C}^{1''''}$), 85.25 ($\text{C}^{5''''}$), 90.85 ($\text{C}^{5'}$), 111.15 (C^{14}), 120.42 ($\text{C}^{5''}$), 122.40 (C^{13}), 127.41 (C^8), 138.34 (C^9), 141.34 (H^{15}), 155.80 ($\text{C}^{4''}$), 147.21 (H^{16}), 166.07 (CO_2CH_3), 166.57 (CO_2CH_3), 168.75 (CH_3CO), 168.97 (CH_3CO), 169.25

(CH₃CO), 169.35 (CH₃CO), 169.71 (CH₃CO), 169.90 (CH₃CO), 175.56 (C¹⁸). Масс-спектр LS-MS: Найдено: [M+nNa] 1081.42. [M+nH] 1059.447. C₅₀H₆₆N₄O₂₁. Вычислено: [M+nNa] 1081.41. [M+nH] 1059.43.

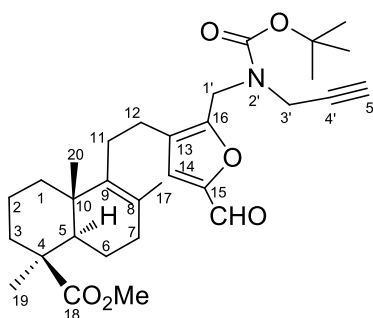
(1S,4aS,8aR)-(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(Гидразинокарбонил)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил-5-(2-{2-[(1-[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-(гидразинокарбонил)-3,4,5-тригидрокси-тетрагидро-2H-пиран-2-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метиламино)метил]фуран-3-ил}этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (391). К перемешиваемому раствору 0.70 г (0.60 ммоль) соединения **390** в смеси 42 мл метанола и 14 мл хлороформа при 20°C добавили 1 мл гидразин гидрата и перемешивали в течение 5 часов. Растворитель удалили под вакуумом, к остатку добавили бензол и упарили под вакуумом (5 раз по 10 мл). Получили 0.70 г (56%) соединения **391** в виде масла. ИК-спектр, см⁻¹: 890, 1037, 1218, 1440 (C=C, C-O-C), 1741 (C=O), 1378, 1531, 1623, 1677 (CONH), 3250 уш. (NH₂, OH). УФ спектр, λ_{max}, нм (lgε): 189.61 (4.28). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.78 с (3H, C²⁰H₃), 1.02 т.д (1H, H³, J 11.7,



2.9 Гц), 1.22 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 м (1H, H¹), 1.33 д (1H, H⁵, J 12.3 Гц), 1.48 д.м (1H, H², J 10.8 Гц), 1.59 с (3H, C¹⁷H₃), 1.75-2.04 (6H, H^{6,1,2,6,7,7}), 2.16 м (3H, H^{11,11,3}), 2.39 м (2H, H^{12,12}), 3.40 м (2H, H^{4',4'''}), 3.57 м (2H, H^{3',3'''}), 3.72 м (2H, H^{2',2'''}), 3.84-4.01 м (2H, H^{5',5'''}), 3.87 с (2H, C^{3''}H₂), 3.95 с (2H, C^{1''}H₂), 5.44 д (1H, H^{1'}, J 7.5 Гц), 5.65 д (1H, H^{1'''}, J 9.1 Гц),

6.31 д (1H, H¹⁴, J 1.6 Гц), 7.38 д (1H, H¹⁵, J 1.6 Гц), 8.14 с (1H, H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.19 (C²⁰), 19.17 т (C²), 19.67 (C¹⁷), 20.45 (C⁶), 24.87 (C¹²), 28.14 (C¹⁹), 28.40 (C¹¹), 33.93 (C⁷), 36.57 (C¹), 37.06 (C³), 40.17 (C¹⁰), 40.73 (C^{3''}), 40.96 (C^{1''}), 43.58 (C⁴), 53.02 (C⁵), 70.74 (C^{4'''}), 70.70 (C^{4'}), 71.85 (C^{2'}), 72.28 (C^{2'''}), 75.50 (C^{3'''}), 76.35 (C^{3''}), 76.58 (C^{1'}), 77.27 (C^{1'''}), 87.59 (C^{5'''}), 94.04 (C^{5'}), 111.89 (C¹⁴), 123.67 (C^{5''}), 124.44 (C¹³), 126.87 (C⁸), 138.60 (C⁹), 143.61 (H¹⁵), 146.90 (H¹⁶), 156.79 (C^{4''}), 169.29 (CONH), 166.65 (CONH), 175.41 (C¹⁸). Масс-спектр LS-MS: Найдено: [M+Na] 829.369. [M+H] 807.392. C₅₀H₆₆N₄O₂₁. Вычислено: [M+Na] 829.370. [M+H] 807.388.

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-(2-(2-(((*трет*-бутоксикарбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)метил)-5-формилфуран-3-ил)этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-

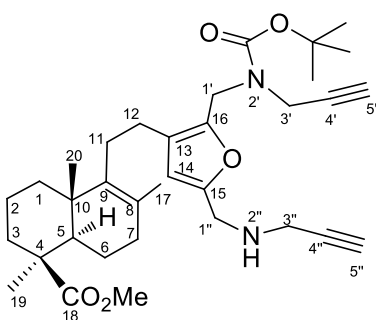


карбоксилат (392). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.01 ммоль) соединения **347** в 15 мл ДМФА добавили по каплям 0.18 мл (2.02 ммоль) POCl_3 при 20°C . Реакционную массу перемешивали при 20°C 48 ч, затем вылили на 40 мл ледяной воды. К полученной смеси добавили 20 мл насыщенного водного раствора NaOAc , водный слой

экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Объединенные экстракты промыли 5%-ным водным раствором NaHCO_3 и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (4:1, петролейный эфир - диэтиловый эфир). Выделили 0.35 г (65%) соединения **392** в виде светло-желтого масла. $[\alpha]_D^{20} + 50.26^\circ$ (с 0.76; CHCl_3). ИК-спектр, cm^{-1} : 756, 868, 987, 1120, 1140, 1161, 1246, 1340, 1367, 1404, 1450, 1524, 1686, 1702, 1720, 2862, 2874, 2933, 2953, 3369, 3306. УФ спектр (этанол), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 233 (3.59), 291 (4.04). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.73 с (3H, C^{20}H_3), 0.98 д.т (1H, H^3 , J 13.2, 3.8 Гц), 1.17 с (4H, C^{19}H_3 , H^1), 1.29 д (1H, H^5 , J 11.8 Гц), 1.44 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 м (1H, H^2), 1.60 с (3H, C^{17}H_3), 1.71 м (1H, H^6), 1.79-2.09 м (6H, $\text{H}^{2,1,1,6,7,11}$), 2.16-2.20 м (3H, м, $\text{C}^{3,11,5'}$), 2.46 м (2H, H^{12}), 3.59 с (3H, OCH_3), 4.02, 3.98 оба уш.с. (2H, C^3H_2), 4.54 с (2H, C^1H_2), 7.12 с (1H, H^{14}), 9.52 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.68 (C^{20}), 19.49 (C^2), 19.86 (C^{17}), 20.70 (C^6), 24.79 (C^{12}), 28.21 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.37 (C^{11}), 28.80 (C^{19}), 34.22 (C^7), 36.17 (C^3), 37.15 (C^1), 37.60 (C^3), 39.51 (C^{10}), 40.28 ($\text{C}^{1'}$), 43.78 (C^4), 51.10 (OCH_3), 53.37 (C^5), 71.54 (C^5), 78.82 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.07 ($\text{C}^{4'}$), 111.43 (C^{14}), 125.40 (C^{13}), 127.92 (C^8), 138.02 (C^9), 144.87 (C^{16}), 151.60 (C^{15}), 154.40 (CO), 177.62 (CHO), 177.93 (C^{18}). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+$ 525.3073. $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{O}_6\text{N}$. Вычислено: 525.3085 [M].

(1S,4aS,8aR)-метил-5-(2-(2-(((*трет*-Бутоксикарбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)метил)-5-((проп-2-ин-1-иламино)метил)фуран-3-ил)этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-

октагидронафталин-1-карбоксилат (393). К раствору 0.10 г (1.14 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина **336** в 10 мл хлористого метилена добавили 0.40 мл (2.86 ммоль) триэтиламина,

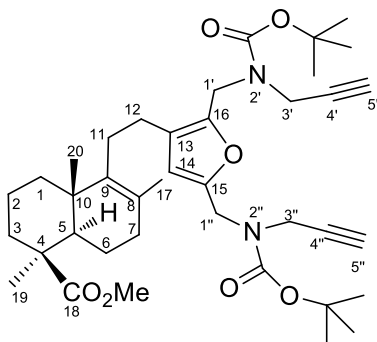


перемешивали 30 мин, добавили 0.50 г (0.95 ммоль) метил-15-формил-16-аминопропаргилламбертионата **392** и 1г безводного сульфата магния, реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали, растворитель удалили на вакуумном ротационном испарителе. Остаток растворили в 30 мл абсолютного метанола и при

перемешивании порционно добавили 0.14 г (3.81 ммоль) боргидрида натрия. Дополнительно перемешивали 10 часов, после чего добавили 50 мл воды, экстрагировали хлороформом 3 раза по 40 мл, объединенные органические экстракты промыли водой 3 раза по 50 мл, после чего сушили над сульфатом магния. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (2:1, петролейный эфир - диэтиловый эфир). Выделили 0.40 г (75%) соединения **393** в виде светло-желтого масла.

$[\alpha]_D^{20} + 85.88^\circ$ (с 1.56; CHCl_3). ИК-спектр, cm^{-1} : 634, 658, 663, 758, 810, 822, 868, 922, 949, 960, 984, 1038, 1001, 1120, 1140, 1161, 1246, 1329, 1340, 1365, 1406, 1448, 1620, 1699, 1722, 2875, 2931, 2852, 2875, 2935, 2951, 3006, 3477. УФ спектр (этанол), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 233 (4.63), 288 (3.65). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.73 с (3H, C^{20}H_3), 0.97 д.т (1H, H^3 , J 12.9, 4.0 Гц), 1.16 с (4H, C^{19}H_3 , H^1), 1.29 д (1H, H^5 , J 12.1 Гц), 1.45 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 м (1H, H^2), 1.61 с (3H, C^{17}H_3), 1.72 м (1H, H^6), 1.84-2.05 м (6H, $\text{H}^{2,1,1,6,7,11}$), 2.16-2.20 м (2H, $\text{H}^{3,11}$), 2.16 уш.с. (1H, H^5), 2.22 т (1H, $\text{H}^{5''}$, J 2.2 Гц), 2.39 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.39 с, 3.38 с (2H, C^3H_2), 3.58 с (3H, OCH_3), 3.76 с (2H, $\text{C}^{1''}\text{H}_2$), 3.91 оба уш.с. (2H, C^3H_2), 4.43 с (2H, C^1H_2), 6.09 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.35 (C^{20}), 19.23 (C^2), 19.57 (C^{17}), 20.48 (C^6), 25.00 (C^{12}), 27.99 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.07 (C^{11}), 29.01 (C^{19}), 33.96 (C^7), 36.81 ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{3''}$), 36.90 (C^1), 37.37 (C^3), 39.20 (C^{10}), 39.42 ($\text{C}^{1'}$), 43.46 ($\text{C}^{1''}$), 43.78 (C^4), 50.70 (OCH_3), 53.12 (C^5), 71.52 ($\text{C}^{5'}$, $\text{C}^{5''}$), 79.20 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.04 ($\text{C}^{4''}$), 81.25 ($\text{C}^{4'}$), 108.45 (C^{14}), 124.09 (C^{13}), 126.97 (C^8), 138.34 (C^9), 144.09 (C^{16}), 151.93 (C^{15}), 154.27 (CO), 177.52 (C^{18}). Масс-спектр LS-MS: Найдено: $[\text{M}+\text{H}]$ 564.3560. $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{N}_2$. Вычислено: $[\text{M}+\text{H}]$ 564.3558.

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-(2-(2,5-бис(((*трет*-бутоксикарбонил)(проп-2-ин-1-ил)амино)метил)фуран-3-ил)этил)-1,6-диметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (394). К раствору 0.21 г (0.98 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната и 0.50 г (0.89 ммоль) соединения **393** в 15 мл хлористого метилена добавляли по каплям 0.25 мл (1.77 ммоль)



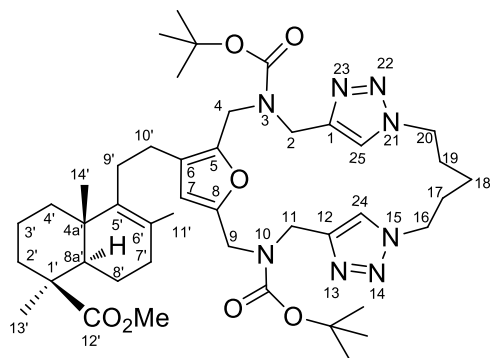
триэтиламина при охлаждении до 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем добавляли 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора NH_4^+Cl^- , и экстрагировали хлороформом 3×100 мл. Объединенные органические экстракты промывали водой, (70 мл) насыщенного раствора NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 и упаривали растворитель под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле (10:2, петролейный эфир – диэтиловый эфир). Получили 0.52 г (91%) соединения **394** в виде масла.

$[\alpha]_D^{20} + 16.43^\circ$ (с 1.40; CHCl_3). ИК-спектр, cm^{-1} : 631, 667, 733, 739, 764, 870, 947, 987, 1038 (фуран), 1099, 1120, 1163, 1246, 1340, 1367, 1396, 1408, 1450, 1701, 2875, 2935, 2974, 3265, 3306. УФ спектр (этанол), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 220 (3.95), 287 (3.09). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.74 с (3H, с, C^{20}H_3), 0.98 д.т (1H, H^3 , J 14.0, 4.8 Гц), 1.18 с (4H, C^{19}H_3 , H^1), 1.30 д (1H, H^5 , J 11.3 Гц), 1.45 с, 1.45 с (18H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 м (1H, H^2), 1.61 с (3H, C^{17}H_3), 1.71 м (1H, H^6), 2.03-1.80 м (6H, $\text{H}^{2,1,1,6,7,11}$), 2.10-2.20 м (2H, $\text{H}^{3,11}$), 2.12 уш.с, 2.17 уш.с (2H, $\text{H}^{5',5''}$), 2.38 м (2H, H^{12}), 3.60 с (3H, OCH_3), 4.05 уш.с, 3.97 уш.с, 3.89 уш.с (4H, C^3H_2 , $\text{C}^{3''}\text{H}_2$), 4.40 с (2H, $\text{C}^{1'}\text{H}_2$), 4.43 с (2H, с, C^1H_2), 6.08 уш.с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.68 (C^{20}), 19.53 (C^2), 19.86 (C^{17}), 20.77 (C^6), 25.25 (C^{12}), 28.30 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.39 (C^{11}), 29.31 (C^{19}H_3), 34.26 (C^7), 35.32 ($\text{C}^{3''}$)*, 35.65 ($\text{C}^{3'}$)*, 37.14 (C^1), 37.66 (C^3), 39.51 (C^{10}), 39.98 ($\text{C}^{1'}$)*, 42.48 ($\text{C}^{1''}$)*, 43.83 (C^4), 51.08 (OCH_3), 53.46 (C^5), 71.20 ($\text{C}^{5'}, \text{C}^{5''}$), 79.21 ($\text{C}^{4''}$)*, 79.40 ($\text{C}^{4'}$)*, 80.68 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109.79 (C^{14}), 124.35 (C^{13}), 127.41 (C^8), 138.59 (C^9), 144.96 (C^{16}), 150.19 (C^{15}), 154.65 (2CO), 178.0 (C^{18}). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+$ 664.4075. $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{N}_2$. Вычислено: 664.4082 [M].

Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

Ди-трет-бутил-6-(2-((4aR,5S,8aS)-5-(метоксикарбонил)-2,5,8a-триметил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидронафталин-1-ил)этил)-18,25-окса-3,10,13,14,15,21,22,23-октаазатетрацикло[19.2.1.15,8.112,15]гексоза-1(24),5,7,12(26),13,22-гексаен-3,10-

дикарбоксилат (396). а) К перемешиваемому раствору 0.50 г (0.75 ммоль) соединения **394** в 75 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно добавили 0.29 мл (1.66 ммоль) ДИПЕА, 0.012 г (0.08 ммоль) 1,5-диазидопентана **395** и 0.015 г (0.15 ммоль) CuI . Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.012 г (0.08 ммоль) 1,5-диазидопентана **395** с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного 1,5-диазидопентана **395** не составило 0.12 г (0.75 ммоль)) и



по окончании дополнительно перемешивали 20 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в хлороформе, промыли 2 N водным раствором H_2SO_4 (2×50 мл), водой (2×50 мл), нас. водн. раствором $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1) (2×50 мл), водой (2×50 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:2, хлороформ-

метанол), получили 0.28 г (46%) соединения **396** в виде масла.

б) К раствору 0.50 г (0.75 ммоль) соединения **394** в 75 мл дихлорметана при перемешивании добавили 0.012 г (0.08 ммоль) 1,5-диазидопентана **395**, раствор 0.08 г (0.30

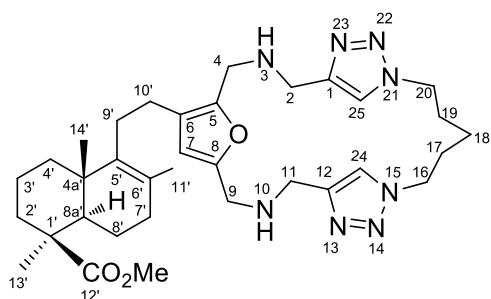
ммоль) $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ в 1.0 мл H_2O и раствор 0.32 г (1.66 ммоль) аскорбата натрия в 1.0 мл H_2O . Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.012 г (0.08 ммоль) 1,5-дiazидопентана **395** с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного 1,5-дiazидопентана **395** не составило 0.12 г (0.75 ммоль)) и по окончании дополнительно перемешивали при 40°C 20 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3×50 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:2, хлороформ-метанол). Получили 0.33 г (54%) макроцикла **396** в виде масла. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 665, 756, 876, 985, 1047, 1117, 1161, 1240, 1338, 1367, 1410, 1454, 1695, 2872, 2935. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 290 (3.20). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.64 с (3H, C^{14}H_3), 0.89 м (2H, $\text{H}^{2,4'}$), 1.08 с (3H, C^{13}H_3), 1.35 уш.с (21H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, C^{18}H_2 , $\text{H}^{8a'}$), 1.38 м (1H, H^3), 1.51 с (3H, C^{11}H_3), 1.61-1.90 м (10H, $\text{H}^{3',4',7',9',8'}$, C^{19}H_2 , C^{17}H_2), 1.98-2.10 (3H, $\text{H}^{2',8',7'}$), 2.26 м (2H, $\text{H}^{10',10}$), 3.50 с (3H, OCH_3), 4.14 уш.с, 4.20 уш.с, 4.29 с, 4.33 с, 4.44 уш.с (12H, C^2H_2 , C^{11}H_2 , C^4H_2 , C^9H_2 , C^{16}H_2 , C^{20}H_2), 5.87-6.09 м (1H, H^7), 6.96-7.47 м (2H, $\text{H}^{24,25}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.47 (C^{11}), 19.29 (C^{14}), 19.63 (C^3), 20.54 (C^8), 23.41 (C^{18}), 25.06 (C^{10}), 28.13 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.35 (C^{13}), 28.77 ($\text{C}^{19,17}$), 29.46 (C^9), 34.01 (C^7), 36.89 (C^4), 37.43 (C^2), 39.26 ($\text{C}^{4a'}$), 41.12 (C^2 , C^{11})*, 43.57 (C^1), 49.53, 49.74 ($\text{C}^{16,20}$), 50.82 (OCH_3), 53.19 ($\text{C}^{8a'}$), 77.21 ($\text{C}^{4,9}$), 80.15 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109.26 (C^7), 123.33 (C^6), 124.34 (C^{24} , C^{25}), 127.18 (C^6), 138.31 (C^5), 144.26 (C^5), 144.74 (C^{12} , C^1)*, 150.30 (C^8), 154.78, 154.91 (2CO), 177.74 (C^{12}). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+$ 818.5039. $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{O}_7\text{N}_8$. Вычислено: 818.5049 [M].

Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-(2-(25-окса-3,10,13,14,15,21,22,23- -октаазатетрацикло

[19.2.1.15,8.112,15]гексоза-1(24),5,7,12(26),13,22-гексаен-6-ил)этил)-1,4а,6-триметил-

1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (397). К раствору 0.50 г (0.61 ммоль) соединения **396** в 5 мл дихлорметана добавили 2 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 1 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:10, хлороформ-метанол). Получили 0.25 г (67%) макроцикла **397** в виде масла.



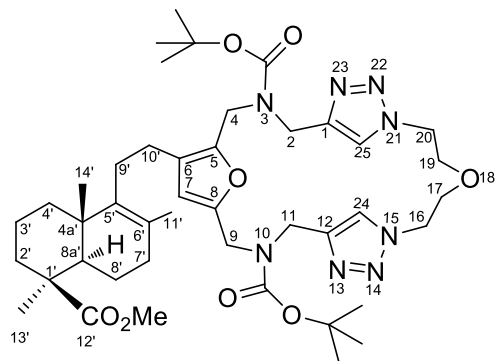
$[\alpha]_D^{20} + 53.75^\circ$ (с 0.87; EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 775, 820, 982, 1049, 1093, 1140, 1159, 1192, 1228, 1329, 1379, 1439, 1448, 1462, 1556, 1672, 1722, 1757, 2870, 2949, 3136, 3305. УФ спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 220 (4.13), 287 (3.18). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.74 с (3H, C^{14}H_3), 0.84 м (1H, H^2), 1.04 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 1.17 с (3H, C^{13}H_3), 1.19 м (2H,

$C^{18}H_2$), 1.30 д (1H, $H^{8a'}$, J 12.5 Гц), 1.54 м (1H, H^3), 1.62 с (3H, $C^{11}H_3$), 1.64 м (1H, H^9), 1.77-2.03 м (9H, $H^{3',4',7',9';8'}$, $C^{19}H_2$, $C^{17}H_2$), 2.11-2.20 (3H, $H^{2',8',7'}$), 2.36 м (2H, $H^{10',10'}$), 3.59 с (3H, OCH₃), 3.69 с, 3.71 с (4H, C^2H_2 , $C^{11}H_2$), 3.80 с, 3.81 с (4H, C^4H_2 , C^9H_2), 4.30 т (4H, $C^{16}H_2$, $C^{20}H_2$, J 5.9 Гц), 6.11 с (1H, H^7), 7.35 с (1H, H^{24})*, 7.36 с (1H, H^{25})*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.76 (C^{11}), 19.60 (C^3), 19.85 (C^{14}), 20.82 (C^8), 22.82 (C^{18}), 25.47 (C^{10}), 28.42 (C^{13}), 28.85 (C^9), 29.56, 29.65 ($C^{19,17}$), 34.29 (C^7), 37.27 (C^4), 37.70 (C^2), 39.58 (C^{4a}), 43.01, 43.05 ($C^{2,11}$), 43.89 (C^1), 49.59 ($C^{16,20}$), 51.05 (OCH₃), 53.51 (C^{8a}), 58.29 ($C^{4,9}$), 109.57 (C^7), 121.70, 121.73 ($C^{24,25}$), 123.26 (C^6), 127.40 (C^6), 138.68 (C^5), 146.15, 146.23 ($C^{12,1}$), 146.70 (C^5), 151.29 (C^8), 178.00 (C^{12}). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[M]^+$ 618.4002. $C_{34}H_{50}O_3N_8$. Вычислено: 618.4000 [M].

Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

Ди-трет-бутил-6-(2-((4aR,5S,8aS)-5-(метоксикарбонил)-2,5,8a-триметил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидронафталин-1-ил)этил)-18,25-диокса-3,10,13,14,15,21,22,23-октаазатетрацикло[19.2.1.15,8.112,15]гексоза-1(24),5,7,12(26),13,22-гексаен-3,10-

дикарбоксилат (403). К раствору 0.50 г (0.75 ммоль) соединения **394** в 75 мл дихлорметана при перемешивании добавили 0.012 г (0.075 ммоль) 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана **399**, раствор 0.08 г (0.30 ммоль) $CuSO_4 \times 5H_2O$ в 1.0 мл H_2O и раствор 0.32 г (1.66 ммоль) аскорбата натрия в 1.0 мл H_2O . Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.012 г (0.075 ммоль) 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана **399**, с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана **399** не составило 0.12 г (0.75 ммоль)) и по окончании дополнительно перемешивали при 40°C 20 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3 \times 50 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:2, хлороформ-метанол). Получили 0.28 г (46%) макроцикла **403** в виде масла.



Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.65 с (3H, $C^{14}H_3$), 0.79 м (1H, H^2), 0.90 т.д (1H, H^4 , J 13.2, 2.7 Гц), 1.09 с (3H, $C^{13}H_3$), 1.36 с (19H, $C(CH_3)_3$, $H^{8a'}$), 1.42 м (1H, H^3), 1.51 с (3H, $C^{11}H_3$), 1.61 м (1H, H^9), 1.72-1.93 м (5H, $H^{3',4',7',9';8'}$), 1.98-2.11 (3H, $H^{2',8',7'}$), 2.28 м (2H, $H^{10',10'}$), 3.52 с (3H, OCH₃), 3.70 уш.с (4H, $H^{17,17,19,19}$), 4.19 уш.с (4H, $H^{2,2,11,11}$), 4.28 с, 4.32 с (4H, $H^{4,4,9,9}$), 4.44 уш.с, 4.49 уш.с (4H, $H^{16,16,20,20}$), 5.99-6.09 м (1H, H^7), 7.13 с (1H, H^{24})*, 7.18 с (1H, H^{25})*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.23 (C^{11}), 19.54 (C^{14}), 19.54 (C^3), 20.48 (C^8), 24.95 (C^{10}), 28.08 (C^{13} , $2C(\underline{C}H_3)_3$), 28.67 (C^9), 33.94 (C^7), 36.82 (C^4), 37.36 (C^2), 39.19 (C^{4a}), 40.95 (C^2)*, 40.73 (C^{11})*, 43.51 (C^1), 49.83 ($C^{16,20}$), 50.75

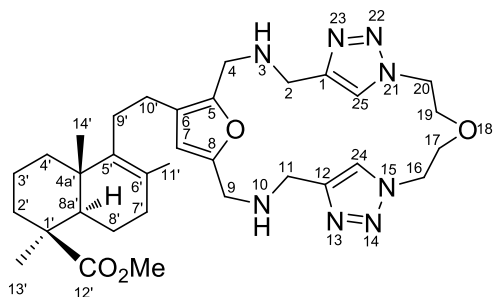
(OCH₃), 53.14 (C^{8a'}), 68.90 (C^{19,17}), 77.21 (C^{4,9}), 80.18 (2C(CH₃)₃), 109.98 (C⁷), 123.52 (C⁶), 123.81 (C²⁴)*, 123.88 (C²⁵)*, 127.21 (C^{6'}), 138.24 (C⁵), 145.79 (C¹²)*, 144.10 (C¹)*, 145.30 (C⁵), 150.27 (C⁸), 154.65, 154.80 (2CO), 177.68 (C^{12'}).

Соседние сигналы, помеченные * можно поменять местами

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-(2-(18,25-диокса-3,10,13,14,15,21,22,23-октаазатетрацикло

[19.2.1.15,8.112,15]гексоза-1(24),5,7,12(26),13,22-гексаен-6-ил)этил)-1,4а,6-триметил-

1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (407). К раствору 0.50 г (0.61 ммоль) соединения **403** в 5 мл дихлорметана добавили 2 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 1 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:10, хлороформ-метанол). Получили 0.37 г (98%) макроцикла **407** в виде масла. ИК спектр, ν, см⁻¹:



727, 800, 840, 1140, 1209, 1452, 1682, 2958, 3435. УФ

спектр (этанол), λ_{max}, нм (lgε): 280 (2.70). Спектр ЯМР ¹H,

δ, м.д.: 0.57 с (3H, C^{14'}H₃), 0.84 т.д (1H, H^{2'}, J 13.7, 4.3 Гц),

1.01 с (3H, C¹³H₃), 1.04 т.д (1H, H^{4'}, J 12.9, 3.2 Гц), 1.16 д

(1H, H^{8a'}, J 11.3 Гц), 1.36 м (1H, H^{3'}), 1.46 с (3H, C¹¹H₃),

1.54 м (1H, H⁸), 1.62-1.89 м (6H, H^{3',4',7',8',9'}), 2.00 м (2H,

H^{2',9'}), 2.21 м (2H, H^{10',10'}), 3.43 с (3H, OCH₃), 3.48 с (2H, H^{2,2})*, 3.50 с (2H, H^{11,11})*, 3.62 т (4H,

H^{17,17,19,19}, J 4.3 Гц), 3.67 с (4H, H^{4,4,9,9}), 4.35 т (4H, H^{16,16,20,20}, J 4.3 Гц), 6.02 с (1H, H⁷), 7.39 с (2H,

H^{24,25}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.60 (C^{11'}), 19.40 (C^{3'}), 19.70 (C^{14'}), 20.64 (C^{8'}), 25.12 (C^{10'}), 28.30

к (C^{13'}), 29.10 (C^{9'}), 34.10 (C^{7'}), 37.10 (C^{4'}), 37.50 (C^{2'}), 39.43 с (C^{4a'}), 41.80, 42.50 (C^{2,11}), 43.78 (C^{1'}),

50.27 (C^{16,20}), 51.06 (OCH₃), 53.33 (C^{8a'}), 57.77 (C^{4,9}), 69.24 (C^{19,17}), 111.40 (C⁷), 123.90 (C^{24,25}),

125.27 (C⁶), 127.65 (C^{6'}), 138.14 (C⁵), 143.02, 143.10 (C^{12,1}), 144.29 (C⁵), 148.86 (C⁸), 178.28 (C^{12'}).

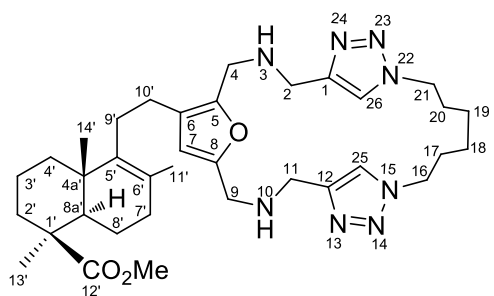
Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 620.3801. C₃₃H₄₈O₄N₈. Вычислено: 620.3793 [M].

Соседние сигналы, помеченные * можно поменять местами

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-(2-(26-окса-3,10,13,14,15,22,23,24-октаазатетрацикло

[19.2.1.15,8.112,15]гептасоза-1(24),5,7,12(26),13,22-гексаен-6-ил)этил)-1,4а,6-триметил-

1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (406). К раствору 0.50 г (0.75 ммоль)



соединения **394** в 75 мл дихлорметана при

перемешивании добавили 0.013 г (0.075 ммоль) 1,6-

диазидогексана **398**, раствор 0.08 г (0.30 ммоль) CuSO₄ ×

5H₂O в 1.0 мл H₂O и раствор 0.32 г (1.66 ммоль) аскорбата

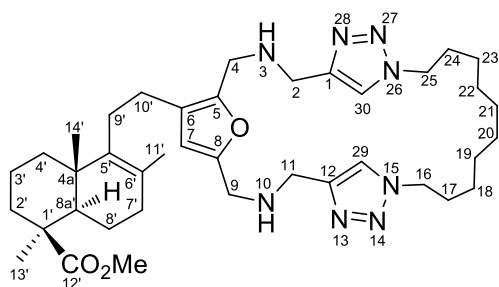
натрия в 1.0 мл H₂O. Подняли температуру реакционной

смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.013 г (0.075 ммоль) 1,6-диазидогексана **398**, с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного 1,6-диазидогексана **398** не составило 0.13 г (0.75 ммоль)) и по окончании дополнительно перемешивали при 40°C 20 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3 × 50 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:2, хлороформ-метанол). Получили 0.42 г (67%) макроцикла **402**, растворили в 5 мл дихлорметана, добавили 2 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 1 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:10, хлороформ-метанол). Получили 0.30 г (89%) макроцикла **406** в виде масла. ИК спектр, ν , см⁻¹: 665, 754, 814, 982, 1051, 1097, 1140, 1159, 1192, 1230, 1327, 1377, 1439, 1464, 1556, 1674, 1722, 2868, 2943, 3136, 3306. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.70 с (3H, C^{14'}H₃), 0.96 т.д (2H, H^{2',4'}, *J* 13.2, 4.3 Гц), 1.11 м (4H, C¹⁸H₂, C¹⁹H₂), 1.14 с (3H, C^{13'}H₃), 1.27 д (1H, H^{8a'}, *J* 11.8 Гц), 1.48 м (1H, H^{3'}), 1.59 с (3H, C^{11'}H₃), 1.68 м (1H, H^{9'}), 1.75-2.00 м (9H, H^{3',4',7',9',8'}, C²⁰H₂, C¹⁷H₂), 2.07-2.17 (3H, H^{2',8',7'}), 2.29 м (2H, H^{10',10'}), 3.56 с (3H, OCH₃), 3.70 с, 3.72 с (4H, C²H₂, C¹¹H₂), 3.78 с, 3.80 с (4H, C⁴H₂, C⁹H₂), 4.24 т (4H, C¹⁶H₂, C²¹H₂, *J* 5.4 Гц), 6.05 с (1H, H⁷), 7.38 с (2H, H^{26,25}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.66 (C^{11'}), 19.51 (C^{3'}), 19.75 (C^{14'}), 20.72 (C^{8'}), 24.89, 24.90 (C^{18,19}), 25.39 (C^{10'}), 28.33 (C^{13'}), 29.45 (C^{9'}), 29.25, 29.26 (C^{17,20}), 34.19 (C^{7'}), 37.15 (C^{4'}), 37.60 (C^{2'}), 39.48 (C^{4a'}), 43.48, 43.64, 43.68 (C^{2,11,4,9}), 43.78 (C^{1'}), 49.40, 49.43 (C^{16,21}), 50.96 (OCH₃), 53.41 (C^{8a'}), 109.06 (C⁷), 121.61, 121.72 (C^{26,25}), 122.74 (C⁶), 127.29 (C^{6'}), 138.60 (C^{5'}), 146.41, 146.58 (C^{12,1}), 146.96 (C⁵), 151.53 (C⁸), 177.89 (C^{12'}). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: [M]⁺ 632.4158. C₃₅H₅₂O₃N₈. Вычислено: 632.4157 [M].

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-(2-(30-окса-3,10,13,14,15,26,27,28-октаазатетрацикло

[24.2.1.15,8.112,15]гексатриаконт-1(29),5,7,12(31),13,27-гексаен-6-ил)этил)-1,4а,6-триметил-

1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат 408. К раствору 0.50 г (0.75 ммоль) соединения **394** в 75 мл дихлорметана при перемешивании добавили 0.017 г (0.075 ммоль) 1,10-диазидодекана **400**, раствор 0.08 г (0.30 ммоль) CuSO₄ × 5H₂O в 1.0 мл H₂O и раствор 0.32 г (1.66 ммоль) аскорбата натрия в 1.0 мл H₂O. Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.017 г (0.075 ммоль) 1,10-диазидодекана **400**, с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного



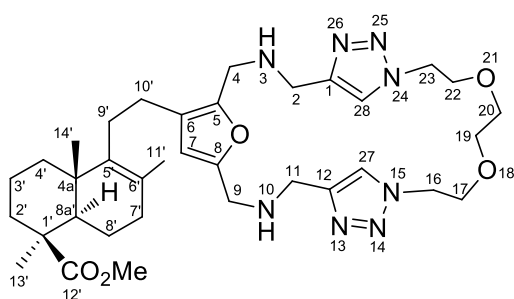
1,10-диазидодекана **400** не составило 0.17 г (0.75 ммоль)) и по окончании дополнительно перемешивали при 40°C 20 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3 × 50 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на

силикагеле (100:2, хлороформ-метанол). Получили 0.41 г (63%) макроцикла **404**, растворили в 5 мл дихлорметана, добавили 2 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 1 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:10, хлороформ-метанол). Получили 0.25 г (78%) макроцикла **408** в виде масла. ИК спектр, ν , см^{-1} : 721, 800, 831, 1038, 1063, 1132, 1182, 1203, 1450, 1678, 2503, 2706, 2955, 2991, 3435. УФ спектр (этанол), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 280 (2.70). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.63 с (3H, C^{14}H_3), 0.89 т.д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 13.3, 4.4 Гц), 1.03 с (4H, C^{13}H_3 , H^4), 1.09 м (12H, C^{18}H_2 , C^{19}H_2 , C^{20}H_2 , C^{21}H_2 , C^{22}H_2 , C^{23}H_2), 1.21 д (1H, $\text{H}^{8a'}$, J 12.9 Гц), 1.41 м (1H, $\text{H}^{3'}$), 1.52 с (3H, C^{11}H_3), 1.61 м (1H, $\text{H}^{9'}$), 1.70-1.95 м (9H, C^{17}H_2 , C^{24}H_2 , $\text{H}^{3',4',7',9',8'}$), 2.03-2.10 (3H, $\text{H}^{2',8',7'}$), 2.25 м (2H, $\text{H}^{10',10'}$), 3.49 с (3H, OCH_3), 3.65 с, 3.67 с (4H, C^2H_2 , C^{11}H_2), 3.75 с, 3.77 с (4H, C^4H_2 , C^9H_2), 4.19 т (4H, C^{16}H_2 , C^{25}H_2 , J 6.0 Гц), 6.00 с (1H, H^7), 7.47 с, 7.50 с (2H, $\text{H}^{29,30}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.41 ($\text{C}^{11'}$), 19.26 ($\text{C}^{3'}$), 19.56 ($\text{C}^{14'}$), 20.50 ($\text{C}^{8'}$), 25.20 ($\text{C}^{10'}$), 25.43 (C^{17}H_2 , C^{24}H_2), 27.93, 27.96 (C^{20}H_2 , C^{21}H_2)*, 28.12 ($\text{C}^{13'}$), 28.10, 28.13 (C^{18}H_2 , C^{23}H_2)*, 29.20 ($\text{C}^{9'}$), 29.53 (C^{19}H_2 , C^{22}H_2), 33.96 ($\text{C}^{7'}$), 36.88 ($\text{C}^{4'}$), 37.35 ($\text{C}^{2'}$), 39.26 ($\text{C}^{4a'}$), 43.55 ($\text{C}^{1'}$), 43.69 (C^2)*, 43.90 (C^{11})*, 49.94 (C^{16}H_2 , C^{25}H_2), 50.83 (OCH_3), 53.15 ($\text{C}^{8a'}$), 63.57 ($\text{C}^{4,9}$), 109.15 (C^7), 121.81 д (C^{29})*, 121.96 (C^{30})*, 122.74 (C^6), 127.11 ($\text{C}^{6'}$), 138.28 (C^5), 145.35 (C^{12})*, 145.53 (C^1)*, 146.63 (C^5), 151.11 (C^8), 177.81 ($\text{C}^{12'}$). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+$ 688.4788. $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{N}_8$. Вычислено: 688.4783 [M].

Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-(2-(18,21,28-триокса-3,10,13,14,15,24,25,26-октаазатетрацикло [22.2.1.15,8.112,15]нонакоса-1(27),5,7,12(29),13,25-гексаен-6-ил)этил)-1,4а,6-триметил-

1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (409). К раствору 0.50 г (0.75 ммоль) соединения **394** в 75 мл дихлорметана при перемешивании добавили 0.015 г (0.075 ммоль) 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана **401**, раствор 0.08 г (0.30 ммоль) $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ в 1.0 мл H_2O и раствор 0.32 г (1.66 ммоль) аскорбата натрия в 1.0 мл H_2O . Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.015 г (0.075 ммоль) 1,2-бис(2-



азидоэтокси)этана **401**, с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана **401** не составило 0.15 г (0.75 ммоль)) и по окончании дополнительно перемешивали при 40°C 20 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3 \times 50 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на

силикагеле (100:2, хлороформ-метанол). Получили 0.41 г (60%) макроцикла **405**, растворили в 5

мл дихлорметана, добавили 2 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 1 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (100:10, хлороформ-метанол). Получили 0.23 г (72%) макроцикла **409** в виде масла. ИК спектр, ν , см^{-1} : 721, 800, 831, 1038, 1063, 1132, 1182, 1203, 1450, 1678, 2503, 2706, 2955, 2991, 3435. УФ спектр (этанол), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 220 (3.84), 280 (2.88). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.67 с (3H, $\text{C}^{14'}\text{H}_3$), 0.95 т.д (2H, $\text{H}^{4',2'}$, J 13.7, 3.8 Гц), 1.12 с (3H, $\text{C}^{13'}\text{H}_3$), 1.26 м (1H, $\text{H}^{8a'}$), 1.48 м (1H, $\text{H}^{3'}$), 1.54 с (3H, $\text{C}^{11'}\text{H}_3$), 1.64 м (1H, $\text{H}^{9'}$), 1.74-1.96 м (5H, $\text{H}^{3',4',7',9',8'}$), 2.03-2.14 (3H, $\text{H}^{2',8',7'}$), 2.28 м (2H, $\text{H}^{10',10'}$), 3.40 с (4H, C^{20}H_2 , C^{19}H_2), 3.55 с (3H, OCH_3), 3.73 т (4H, C^{17}H_2 , C^{22}H_2 , J 4.3 Гц), 3.97 с, 3.99 с (4H, C^2H_2 , C^{11}H_2), 4.07 с, 4.10 с (4H, C^4H_2 , C^9H_2), 4.45 т (4H, C^{16}H_2 , C^{23}H_2 , J 4.3 Гц), 6.21 с (1H, H^7), 7.91 с, 7.92 с (2H, $\text{H}^{24,25}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.57 ($\text{C}^{11'}$), 19.39 (C^3), 19.60 ($\text{C}^{14'}$), 20.65 ($\text{C}^{8'}$), 24.98 ($\text{C}^{10'}$), 28.26 ($\text{C}^{13'}$), 28.74 ($\text{C}^{9'}$), 34.13 (C^7), 37.06 (C^4), 37.50 (C^2), 39.43 ($\text{C}^{4a'}$), 41.96 (C^2)*, 42.11 (C^{11})*, 43.78 (C^1), 50.41, 50.45 ($\text{C}^{16,23}$), 50.99 (OCH_3), 53.35 ($\text{C}^{8a'}$), 63.77 ($\text{C}^{4,9}$), 69.18, 69.21 ($\text{C}^{22,17}$), 70.18 ($\text{C}^{19,20}$), 112.37 (C^7), 124.80 (C^{27})*, 124.94 (C^{28})*, 126.29 (C^6), 127.72 (C^6), 138.06 (C^5), 140.89 (C^{12})*, 141.07 (C^1)*, 143.04 (C^5), 147.41 (C^8), 178.16 ($\text{C}^{12'}$). Масс-спектр (ES, 70 эВ): Найдено: $[\text{M}]^+$ 664.4053. $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{N}_8$. Вычислено: 664.4055 [M].

Соотнесение соседних сигналов, помеченных * можно поменять местами

5. ВЫВОДЫ

1. Предложены рациональные методы синтеза терминальных алкинов лабданового ряда: 7(*R*)-пропилокси-, 16-пропилоксиметил-, 16-пропиламинометил-, 16-(1'-гидрокси)бутинил-, 18-алкилокси-, а также 18-нор-4 β -(пропилоксикарбонил)- и 18-нор-4 β -(пропилкарбамоил)- 15,16-эпоксилабда-8(9),13,14-триенов.

2. Осуществлен региоселективный синтез гликоконъюгатов фуранолабданоидов, содержащих N-гликозил-1,2,3-триазольные заместители в положениях C-7, C-16 или C-18, который заключается в реакции алкинилпроизводных лабдатриенов с азидами перацелированных моносахаридов: глюкозы, галактозы, арабинозы, ксилозы и глюкуроновой кислоты посредством катализируемой солями меди (I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

3. Разработан удобный подход к синтезу 5',5''-бисгидразида 18-нор-4 β -(β -D-глюкопиранозидурино)оксикарбонил]-16-[N-глюкопиранозидурино-1,2,3-триазол-4-илметиламинометил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена. Показано, что формилирование продукта реакции фломизоиковой кислоты с метил-1-дезоксид-2,3,4-три-O-ацетил-1-бром- α -D-глюкопирануранатом протекает селективно по положению C-16 фуранолабданоида.

4. Последовательностью селективных реакций формилирования, восстановительного аминирования, введения защитных групп и медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения метил-15,16-бис[N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(пропаргиламинометил)]-15,16-эпоксилабдатриеноата к диазидам синтезированы бис-триазолилсодержащие макрогетероциклические соединения. Состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде. Для некоторых макроциклических соединений обнаружена способность связывания с ионами цинка (II).

5. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН установлена анальгетическая активность производных N-триазолил гликозидов C-16, C-18- производных фломизоиковой кислоты в тестах химического и термического раздражения. В результате первичного тестирования *in vitro* на базе медицинского факультета НГУ выявлены селективные и перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека в ряду макроциклических производных.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vasas, A.; Hohmann, J. Diterpenes: isolation, structure, biological activity, and synthesis // Chem. Rev. – 2014. – V. 114. – P. 8579–8612.
2. Su C.-C., Wong B.-S., Chin C., Wu Y.-J., Su J.-H. Oxygenated cembranoids from the soft coral *Sinularia flexibilis* // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – V. 14. - P. 4317-4325.
3. Chen W.-T., Li J., Wang J.-R., Li X.-W., Guo Y.-W. Structural diversity of terpenoids in the soft coral *Sinularia flexibilis*, evidenced by a collection from the South China Sea // RSC Advances. – 2015. – V. 5. – P. 23973–23980.
4. Liu M., Bamodu O. A., Kuo K.-T., Lee W.-H., Lin Y.-K., Wu T.H., Tzeng Y.-M., Yeh C.-T., Tsai J.-T. Down regulation of cancer stemness by novel diterpenoid ovatodiolide inhibits hepatic cancer stem cell-like traits by repressing Wnt/ β -catenin signaling // Am. J. Chinese Med. – 2018. - V. 46. - № 4. –P. 1–20.
5. Lin M.-X., Lin Sh.-H., Li Yi.-R., Chao Ya-H., Lin Ch.-H., Su J.-H., Lin Ch.-Ch. Lobocrassin B induces apoptosis of human lung cancer and inhibits tumor xenograft growth // Mar. Drugs. - 2017. – V. 15. - P. 378-391.
6. Peng B.-R., Lu M.-Ch., El-Shazly M., Wu Sh.-Li, Lai K.-H., Su J.-H. Aquaculture soft coral *Lobophytum crassum* as a producer of anti-proliferative cembranoids // Mar. Drugs. – 2018. – V. 16. - P. 15-37.
7. Cheng Sh.-Y., Wang Sh.-K., Hsieh Mu-K., Duh Ch.-Y. Polyoxygenated cembrane diterpenoids from the soft coral *Sarcophyton ehrenbergi* // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – V. 16. - P. 6140-6152.
8. Li S., Ye F., Zhu Z., Huang H., Mao Sh., Guo Yu. Cembrane-type diterpenoids from the South China Sea soft coral *Sarcophyton mililatensis* // Acta Pharm. Sinica, B. – 2018. – V. 8. – N 6. – P. 944-955.
9. Li R.-Ju., Lin Zh.-M., Kang Ya-Q., Guo Ya.-X., Lv X., Zhou J.-Ch., Wang S., Lou H.-X. Cembrane-type diterpenoids from the chinese liverworts *Chandonanthus hirtellus* and *C. birmensis* // J. Nat. Prod.- 2014. - V. 77. – P. 339–345.
10. Wang K., Yu H., Wu H., Wang X., Pan Ya., Chen Y., Liu L., Jin Ya., Zhang Ch. A new casbane diterpene from *Euphorbia pekinensis* // Nat. Prod. Res. – 2015. – V. 29. - N 15. – P. 1456–1460.
11. Hou P., Zeng Ya., Ma B., Bi K., Chen X. A new cytotoxic cembrane diterpene from the roots of *Euphorbia pekinensis* Rupr // Fitoterapia. – 2013. – V. 90. – P. 10-13.

12. Figueroa J., Vera B., Rodriguez A. D. Pintoxolanes A – C, highly functionalized 3,14-oxa-bridged cembranoids from the caribbean gorgonian coral *Eunicea pinta* // *Helv. Chim. Acta.* – 2014. -V. 97.- P. 712-721.
13. Chen K.-H., Dai Ch.-F., Lu M.-Ch., Li J.-J., Chen J.-J., Chang Yu-Ch., Su Y.-D., Wang W.-H., Sung P.-J. Secondary metabolites from the soft coral *Sinularia arborea* // *Mar. Drugs.* – 2013. - V. 11. – P. -3372-3380.
14. Hsiao T.-H., Cheng Ch.-H., Wu T.-Yi., Lu M.-Ch., Chen W.-F., Wen Zh.-H., Dai Ch.-F., Wu Ya.-Ch., Sung P.-J. New cembranoid diterpenes from the cultured octocoral *Nephthea columnaris* // *Molecules.* – 2015. – V. 20. – P. 13205-13215.
15. Luo P., Yin Z.-Y., Sun Z.-J., Chen H., Li C. -J., Zhou H. -H., Gu Q., Xu J. Cembrane-type diterpenoids from *Macaranga pustulata* // *Fitoterapia.* – 2018. – V. 129. – P. 162-166.
16. Yang L., Wu Zh.-N., Zhang Yu-B., Chen N.-H., Zhuang L., Li Ya.-L., Wang G.-C. Three new diterpenoids from *Croton laui* Merr. et Metc // *Nat. Prod. Res.* – 2017. - V. 31. – N 9. – P. 1028–1033.
17. Tang G.-H., Sun Zh.-H., Zou Yi-H., Yin Sh. New cembrane-type diterpenoids from the South China Sea Soft Coral *Sarcophyton ehrenbergi* // *Molecules.* – 2016. – V 21. – P. 587-564.
18. Lin Ye.-Y., Jean Ye.-H., Lee H.-P., Chen W.-F., Sun Yu-M., Su J.-H., Lu Y., Huang Sh.-Yi., Hung H.-Ch., Sung P.-J., Sheu J.-H., Wen Zh.-H. A soft coral-derived compound, 11-epi-sinulariolide acetate suppresses inflammatory response and bone destruction in adjuvant-induced arthritis // *Plos One.* – 2013. – V. 8. – N 5. - P. 1-11.
19. Hu L.-Ch., Yen W.-H., Su Ju.-H., Chiang M. Y.-N., Wen Zh.-H., Chen W.-F., Lu T.-J., Chang Yu-W., Chen Yu.-H., Wang W.-H., Wu Ya.-Ch., Sung P.-J. Cembrane derivatives from the soft corals, *Sinularia gaweli* and *Sinularia flexibilis* // *Mar. Drugs.* – 2013. – V. 11. – P. 2154-2167.
20. Tsai Ts.-Ch., Chen H.-Yu, Sheu J.-H., Chiang M. Y., Wen Zh.-H., Dai Ch.-F., Su J.-H. Structural elucidation and structure–anti-inflammatory activity relationships of cembranoids from cultured soft corals *Sinularia sandensis* and *Sinularia flexibilis* // *J. Agric. Food Chem.* - 2015. – V.63. – N 32. – P. 7211-7218.
21. Lin W.-J., Wu T.-Yi., Su Tz.-R., Wen Zh.-H., Chen J.-J., Fang L.-Sh., Wu Ya.-Ch., Sung P.-J. Terpenoids from the Octocoral *Sinularia gaweli* // *Int. J. Mol. Sci.* - 2015. – V.16. – P. 19508-19517.

22. Ahmed A.F., Chen Y.-W., Huang Ch.-Y., Tseng Y.-J., Lin Ch.-Ch., Dai Ch.-F., Wu Ya.-Ch., Sheu J.-H. Isolation and structure elucidation of cembranoids from a Dongsha Atoll Soft Coral *Sarcophyton stellatum* // *Mar. Drugs.* – 2018. – V. 16. – P. 210-225.
23. Yu J.-Q., Geng Y.-L., Wang D.-J., Zhao H.-W., Guo L., Wang X. Terpenes from the gum resin of *Boswellia carterii* and their NO inhibitory activities // *Phytochemistry Lett.* – 2018. – №.28. – P. 59–63.
24. Zhao M., Cheng Sh., Yuan W., Xi Yi., Li X., Dong J., Huang K., Gustafson K. R., Yan P. Cembranoids from a chinese collection of the soft coral *Lobophytum crassum* // *Mar. Drugs.* – 2016. – V.14. -P. -111-125.
25. Zhaoa Ch., Xua J.-J., Wang J., Lia Sh.-Y., Qiao W., Tang Sh.-A. Five new cembrane diterpenoids from the South China Sea soft coral *Sinularia flexibilis* // *Phytochemistry Lett.* – 2018. – №.25. – P. 180–183.
26. Cretton S., Saraux N., Monteillier A., Righi D., Marcourt L., Genta-Jouve G., Wolfender J.-L., Cuendet M., Christen Ph. Anti-inflammatory and antiproliferative diterpenoids from *Plectranthus scutellarioides* // *Phytochemistry.* – 2018. – V. 154. – P. 39-46.
27. Lai K.-H., You W.-J., Lin Ch.-Ch., El-Shazly M., Liao Z.-J., Su J.-H. Anti-inflammatory cembranoids from the Soft Coral *Lobophytum crassum* / *Mar. Drugs.* – 2017. – V. 15. – P. 327-340.
28. Lin Ch.-Y., Lu M.-Ch., Su J.-H., Chu Ch.-L., Shiuan D., Weng Ch.-F., Sung P.J., Huang K.-J. Immunomodulatory effect of marine cembrane-type diterpenoids on dendritic cells // *Mar. Drugs.* – 2013. – V. 11. – P. 1336-1350.
29. Lillsunde K.E., Festa C., Adel H., De Marino S., Lombardi V., Tilvi S., Nawrot D.A., Zampella A., D'Souza L., D'Auria M.V., Tammela P. Bioactive cembrane derivatives from the Indian Ocean Soft Coral, *Sinularia kavarrattiensis* // *Mar. Drugs.* – 2014. – V. 12. – P. 4045-4068.
30. Hu Li.-Ch., Su J.-H., Chiang M. Y.-N., Lu M.-Ch., Hwang T.-L., Chen Y.-H., Hu W.-P., Lin N.-Ch., Wang W.-H., Fang L.-Sh., Kuo Yu.-H., Sung P.-J. Flexibilins A–C, new cembrane-type diterpenoids from the formosan Soft Coral, *Sinularia flexibilis* // *Mar. Drugs.* – 2013. – V. 11. – P. 1999-2012.
31. Lin K.-H., Tseng Y.-J., Chen B.-W., Hwang T.-L., Chen H.-Y., Dai Ch.-F., Sheu J.-H. Tortuosenes A and B, new diterpenoid metabolites from the formosan Soft Coral *Sarcophyton tortuosum* // *Organic Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 1314–1317.

32. Wanga C.-N., Leeb Y.-L., Linc Y.-P., Chunga W.-S., Tzeng, e Y.-M., Leef C.C. Ovatodiolide suppresses allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma // *Eur. J. Pharmacol.* - 2017. – V. 812. - P. 9–17.
33. Chakraborty K., Soumya S., Joy M. An unreported bis-abeo cembrane-type diterpenoid with antioxidative and anti-lipoxygenase activities from the muricid gastropod mollusc *Chicoreus ramosus* // *Nat. Prod. Res.* – 2018. – doi.org/10.1080/14786419.2018.1527833
34. Wang J., Su P., Gu Q., Li W. D., Guo J. L., Qiao W., Feng D. Q., Tang S. A. Antifouling activity against bryozoan and barnacle by cembrane diterpenes from the soft coral *Sinularia flexibilis* // *Int. Biodeterioration Biodegradation.* – 2017. – V. 120. - P. 97–103.
35. Thao N. Ph., Thi Thuy Luyen B., Brun R., Kaiser M., Van Kiem Ph., Van Minh Ch., Schmidt Th. J., Kang J. S., Ho Kim Y. Anti-protozoal activities of cembrane-type diterpenes from vietnamese Soft Corals // *Molecules.* – 2015. - V. 20. - P. 12459-12468.
36. Tani K., Kamada T., Phan Ch.-S., Vairappan C. S. New cembrane-type diterpenoids from Bornean soft coral *Nephthea* sp. with antifungal activity against *Lagenidium thermophilum* // *Nat. Prod. Res.* – 2019. – V.33. – P. 3343-3349.
37. Gross H., Wright A.D., Beil W., König G.M. Two new bicyclic cembranolides from a new Sarcophyton species and determination of the absolute configuration of sarcoglaucol-16-one // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – V. 2. – N 8. – P. 1133-1138.
38. Liang L.-F., Lan L.-F., Tagliatalata-Scafati O., Guo Y.-W. / Sartrolides A-G and bissartrolide, new cembranolides from the South China Sea soft coral *Sarcophyton trocheliophorum* Marenzeller // *Tetrahedron.* - 2013. – V. 69. – P. 7381-7386.
39. Weinheimer, A. J.; Matson, J. A.; Van der Helm, D.; Poling, M. Marine Anticancer Agents: Asperdiol, a Cembranoid from the Gorgonians, *Euniceae asperula* and *E. tourneforti* // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 15. – P. 1295–1298.
40. Qi W.-Y., Shen Y., Wu Y., Leng Y., Gao K., Yue J.-M. Deheiculatins A-L, 20-oxygenated cembranoids from *Macaranga deheiculata* // *Phytochemistry.* - 2017. - V. 136. – P. 101-107.
41. Pollastro F., Golin S., Chianese G., Putra M. Y., Moriello A.S., De Petrocellis L., Garcia, V., Munoz E., Tagliatalata-Scafati O., Appendino G. // *J. Nat. Prod.* – 2016. – V.79. – N 7. – P. 1762-1768.

42. Liang L.-F., Gao L.-X., Li J., Tagliialatela-Scafati O., Guo Y.-W. Cembrane diterpenoids from the soft coral *Sarcophyton trocheliophorum* Marenzeller as a new class of PTP1B inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.*-2013. – V. 21. –P. 5076–5080.
43. Todorova M., Trendafilova A., Javsmaa N., Altantsetseg Sh., Shatar S. A new cembrane glycoside in *Asterothamnus centrali-asiaticus* from Gobi desert // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2013. – V. 15. – N 9. – P. 1060-1063.
44. Yang C.-Y., Lin Y., Yuan H.-X., Yang W.-P., Wei X., Huang Z.-L. Nicotabaflavonoidglycoside, the first example of cembranoid and flavonoid heterodimer from *Nicotiana tabacum* // *Fitoterapia.* – 2018. – V. 128. – P. 242–246.
45. Lu D., Liu Yo., Aisa H.A. Jatrophone diterpenoid esters from *Euphorbia sororia* serving as multidrug resistance reversal agents // *Fitoterapia.* - 2014. – V. 92. – P. 244–251.
46. Reis M.A., Ahmed O.B., Spengler G., Molnár J., Lage H., Ferreira M.-J.U. Jatrophone diterpenes and cancer multidrug resistance – ABCB1 efflux modulation and selective cell death induction // *Phytomedicine.* – 2016. – V. 23. – P. 968–978.
47. Jadranin M., Pešić M., Aljancic I. S., Milosavljevic S. M., Todorovic N. M., Podolski-Renic A., Bankovic J., Tanic N., Markovic I., Vajs V. E., Tešević V. V. Jatrophone diterpenoids from the latex of *Euphorbia dendroides* and their anti-P-glycoprotein activity in human multi-drug resistant cancer cell lines // *Phytochemistry.* – 2013. – V. 86. – P. 208–217.
48. Fang Y., Sun J., Zhong X., Hu R., Gao J., Duan G., Ji Ch., Chen L., Zhang W., Miao Ch., Aisa H. A., Zhang X. ES₂ enhances the efficacy of chemotherapeutic agents in ABCB1-overexpressing cancer cells *in vitro* and *in vivo* // *Pharmacol. Res.* – 2018. – V. 129. – P. 388–399.
49. Hu R., Gao J., Rozimamat R., Aisa H. A. Jatrophone diterpenoids from *Euphorbia sororia* as potent modulators against P-glycoprotein-based multidrug resistance // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 146. – P. 157-170.
50. Krstic G., Jadranin M., Todorovic N. M., Pesic M., Stankovic T., Aljancic I. S., Tesevic V. V. Jatrophone diterpenoids with multidrug-resistance modulating activity from the latex of *Euphorbia nicaeensis* // *Phytochemistry.* – 2018. – V. 148. – P. 104-112.
51. Zhu J., Wang R., Lou L., Li W., Tang G., Bu X., Yin Sh. Jatrophone diterpenoids as modulators of P-Glycoprotein dependent multidrug resistance (MDR): Advances of structure - activity relationships and discovery of promising MDR reversal Agents // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59. – P. 6353–6369.

52. Lanzotti V., Barile E., Scambia G., Ferlini C. Cyparissins A and B, jatrophone diterpenes from *Euphorbia cyparissias* as Pgp inhibitors and cytotoxic agents against ovarian cancer cell lines // *Fitoterapia*. -2015. – V. 104. – P. 75–79.
53. Esposito M., Nim Sh., Nothias L.-F., Gallard J.-F., Rawal M. K., Costa J., Roussi F., Prasad R., Di Pietro A., Paolini J., Litaudon M. Evaluation of jatrophone esters from *Euphorbia* spp. as modulators of candida albicans multidrug transporters // *J. Nat. Prod.* – 2017. – V. 80. – N 2. – P. 479–487.
54. Rawal M. K., Shokoohinia Y., Chianese G., Zolfaghari B., Appendino G., Taglialatela-Scafati O., Prasad R., Di Pietro A. Jatrophanes from *Euphorbia squamosa* as potent inhibitors of *Candida albicans* multidrug transporters // *J. Nat. Prod.* – 2014. – V. 77. – N 12. – P. 2700-2706.
55. Nim Sh., Mónico A., Rawal M. K., Duarte N., Prasad R., Di Pietro A., Ferreira M.-J. U. Overcoming multidrug resistance in *Candida albicans*: macrocyclic diterpenes from Euphorbia Species as potent inhibitors of drug efflux pumps // *Planta Med.* – 2016. – V. 82. – N 13. – P. 1180–1185.
56. Reis M. A., Andre V., Duarte M. T., Lage H., Ferreira M.-J. U. 12,17-cyclojatrophone and jatrophone constituents of *Euphorbia welwitschii* // *J. Nat. Prod.* – 2015. – V.78. – N 11. – P. 2684-2690.
57. Ghanadian M., Saeidi H., Aghaei M., Rahiminejad M. R., Ahmadi E., Ayatollahi S. M., Choudhary M. I., Bahmani B. New jatrophone diterpenes from *Euphorbia osyridea* with proapoptotic effects on ovarian cancer cells // *Phytochemistry Lett.* – 2015. – V. 12. – P. 302–307.
58. Bahmani B., Keyvanloo Shahrestanaki M., Ghanadian M., Hajiahmadi S., Aghaei M. Jatrophane-6(17),11E-diene class derivatives induce apoptosis effects in OVCAR-3 and Caov-4 ovarian cancer cell lines via mitochondrial pathway // *Biochem. Cell Biol.* – 2017. – V. 95. – N 6. – P. 616-627.
59. Liu Ch., Liao Zh.-X., Liu Sh.-J., Qu Y.-B., Wang H.-Sh. Two new diterpene derivatives from *Euphorbia lunulata* Bge and their anti-proliferative activities // *Fitoterapia*. – 2014. – V. 96. – P. 33–38.
60. Liu Q., Lu D., Jin H., Yan Zh., Li X., Yang X., Guo H., Qin B. Allelochemicals in the rhizosphere Soil of *Euphorbia himalayensis* // *J. Agric. Food Chem.*- 2014. – V. 62. – N 34. – P. 8555-8561.

61. Hua J., Luo S.-H., Liu Y., Liu Y.-C., Tan Y.-Y., Feng L., Xiao C.-J., K.-Q. Zhang, Li S.-H., Niu X.-M. New bioactive macrocyclic diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* // Chem. Biodiv. – 2017. – V. 14. – P. 327-357.
62. Zhou B., Wu Ya., Dalal S., Cassera M. B., Yue J.-M. Euphorbesulins A–P, Structurally Diverse Diterpenoids from *Euphorbia esula* // J. Nat. Prod. – 2016. – V. 79. – N 8. – P. 1952-1961.
63. Nothias-Scaglia L.-F., Retailleau P., Paolini J., Pannecouque C., Neyts J., Dumontet V., Roussi F., Leyssen P., Costa J., Litaudon M. / Jatrophone diterpenes as inhibitors of Chikungunya virus replication: structure–activity relationship and discovery of a potent lead // J. Nat. Prod. – 2014. – V. 77. – N 6. – P. 1505-1512.
64. Esposito M., Nothias L.-F., Nedev H., Gallard J.-F., Leyssen P., Retailleau P., Costa J., Roussi F., Iorga B. I., Paolini J., Litaudon M. *Euphorbia dendroides* latex as a source of jatrophone esters: isolation, structural analysis, conformational study, and anti-CHIKV activity // J. Nat. Prod. – 2016. – V.79. – N 8. – P. 2873-2882.
65. Kusz N., Orvos P., Bereczki L., Fertey P., Bombicz P., Csorba A., Talosi L., Jakab G., Hohmann J., Redei D. Diterpenoids from *Euphorbia dulcis* with potassium ion channel inhibitory activity with selective G protein-activated inwardly rectifying ion channel (GIRK) blocking effect // J. Nat. Prod. – 2018. – V. 81. – N 11. – P. 2483-2492.
66. Kusz N., Orvos P., Csorba A., Talosi L., Chaieb M., Hohmann J., Redei D. Jatrophone diterpenes from *Euphorbia guyoniana* are new potent inhibitors of atrial GIRK channels // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 5724 – 5728.
67. Chen H., Wang H., Yang B., Jin D.-Q., Yang Sh., Wang M., Xu J., Ohizumi Y., Guo Y. Diterpenes inhibiting NO production from *Euphorbia helioscopia* // Fitoterapia. – 2014. – V. 95. – P. 133–138.
68. Lee J.W., Jin Q., Jang H., Lee D., Han S.B., Kim Y., Hong J.T., Lee M.K., Hwang B.Y. Jatrophone and ingenane-type diterpenoids from *Euphorbia kansui* inhibit the LPS-induced NO production in RAW 264.7 cells // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – V. 26. – N 14. – P. 3351–3354.
69. Lage H., Duarte N., Coburger C., Hilgeroth A., Ferreira, M. J. U. Antitumor activity of terpenoids against classical and atypical multidrug resistant cancer cells // Phytomedicine – 2010. – V. 17. N 6. – P. 441-448.
70. Reis M., J. Ferreira R., Maria M., Santos M., Daniel J., Dos Santos V.A., Molnar J., Ferreira M.-J. U. Enhancing Macrocyclic Diterpenes as Multidrug-Resistance Reversers:

- Structure–Activity Studies on Jolkinol D Derivatives // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – N 3. – P. 748–760.
71. Reis M., Ahmed O., Spengler G., Molnar J., Lage H., Ferreira M.-J. U. Exploring jolkinol D derivatives to overcome multidrug resistance in cancer // *J. Nat. Prod.* – 2017. – V. 80. – N 5. – P. 1411–1420.
 72. Reis M.A., Paterna A., Mónico A., Molnar J., Lage H., Ferreira M.-J.U. Diterpenes from *Euphorbia piscatoria*: synergistic interaction of lathyranes with doxorubicin on resistant cancer cells // *Planta Med.* – 2014. – V. 80. – P. 1739–1745.
 73. Vieira C., Duarte N., Reis M.A., Spengler G., Madureira A.M., Molnár J., Ferreira M.-J. U. Improving the MDR reversal activity of 6,17-epoxylathyrene diterpenes // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. – P. 6392–6400.
 74. Jiao W., Dong W. W., Li Z. F., Deng M. C., Lu R. H. Lathyrene diterpenes from *Euphorbia lathyris* as modulators of multidrug resistance and their crystal structures // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 4786–4792.
 75. Jiao W., Wan J., Chen S., Lu R., Chen X., Fang D., Wang J., Pu S., Huang X., Gao H., Shao H. Lathyrol diterpenes as modulators of P-glycoprotein dependent multidrug resistance: structure–activity relationship studies on Euphorbia factor L3 derivatives // *J. Med. Chem.* – 2015. - №. 58. – P. 3720–3738.
 76. Zhang J.-Y., Lin M.-T., Yi T., Tang Y.-N., Fan L.-L., He X.-Ch., Zhao Zh.-Zh., Chen H.-B. Apoptosis sensitization by euphorbia factor L1 in ABCB1-mediated multidrug resistant K562/ADR cells // *Molecules.* – 2013. – V. 18. – P. 12793–12808.
 77. Gao J., Chen Q.-B., Liu Y.-Q., Xin X.-L., Yili A., Aisa H.A. Diterpenoid constituents of *Euphorbia macrorrhiza* // *Phytochemistry.* – 2016. – V. 122. – P. 246–253.
 78. Liu Q., Sun H., Chen X.-G., Li Y., Chen H., You F., Bao X.-Q., Zhang D., Shi J.-G. EM-E-11-4 increases paclitaxel uptake by inhibiting P-glycoprotein mediated transport in caco-2 cells // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2015. – V.17. – N 6. – P. 649–704.
 79. Wisniewski J., Wesolowskai O., Sroda-Pomianek K., Paprocka M., Bielawska-Pohl A., Krawczenko A., Duarte N., Ferreira M.-J., Dus D., Michalak K. Euphorbia species-derived diterpenes and coumarins as multidrug resistance modulators in human colon carcinoma cells // *Anticancer Res.* – 2016. – V. 36. – P. 2259–2264.
 80. Mónico A., Nim S., Duarte N., Rawal M.K., Prasad R., Di Pietro A., U. Ferreira M.-J. Lathyrol and epoxylathyrol derivatives: modulation of Cdr1p and Mdr1p drug-efflux transporters of *Candida albicans* in *Saccharomyces cerevisiae* model // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25. – P. 3278–3284.

81. Lu J., Li G., Huang J., Zhang C., Zhang L., Zhang K., Li P., Lin R., Wang J. Lathyrane-type diterpenoids from the seeds of *Euphorbia lathyris* // *Phytochemistry*. – 2014. – V. 104. – P. 79–88.
82. Wang Q., Zhen Y.-Q., Gao F., Huang Sh., Zhou X.-L. Five new diterpenoids from the seeds of *Euphorbia lathyris* // *Chem. Biodiver.* – 2018. – V.15. – N 11. – P. 386-398.
83. Chang Sh., He Q.-H., Kong R., Xie Zh.-J., Hu J.-P. Study on molecular recognition between Euphorbia factor L713283 and β -tubulin via molecular simulation methods // *J. Chem.* – 2015. – P. 1-14.
84. Tenga Y.-N., Wanga Y., Hsua P.-L., Xina G., Zhangc Y., Morris-Natschkea S.L., Gotoa M., Lee K.-H. Mechanism of action of cytotoxic compounds from the seeds of *Euphorbia lathyris* // *Phytomedicine*. – 2018. – V. 41. – P. 62–66.
85. Lin M., Tang S., Zhang Ch., Chen H., Huang W., Liu Y., Zhang J. Euphorbia factor L2 induces apoptosis in A549 cells through the mitochondrial pathway // *Acta Pharm. Sinica, B*. – 2017. – V. 7. – N.1. – P. 59–64.
86. Wang J.-X., Wang Q., Zhen Y.- Q., Zhao Sh.-M., Gao F., Zhou X.-L. Cytotoxic lathyrane-type diterpenes from seeds of *Euphorbia lathyris* // *Chem. Pharm. Bull.* – 2018. – V. 66. – P. 674–677.
87. Yuan W.-J., Yang G.-P., Zhang J.-H., Zhang Y., Chen D.-Zh., Li Sh.-L., Di Y.-T., Hao X.-J. Three new diterpenes with cytotoxic activity from the roots of *Euphorbia ebracteolata* Hayata // *Phytochemistry Lett.* – 2016. – V. 18. – P. 176-179.
88. Yazdiniapour Z., Ghanadian M., Zolfagharia B., Lanzotti V. 6(17)-Epoxylythyrane diterpenes from *Euphorbia sogdiana* Popov with cytotoxic activity // *Fitoterapia*. – 2016. – V. 108. – P. 87–92.
89. Nabatchian F., Moradi A., Aghaei M., Ghanadian M., Mehdi Jafari S., Tabesh S. New 6(17)-epoxylythyrane diterpene: aellinane from *Euphorbia aellenii* induces apoptosis via mitochondrial pathway in ovarian cancer cell line // *Toxicology mechanisms and methods*. – 2017. – V.27. – N 8. – P. 622-630.
90. Uemura D., Nobuhara K., Nakayama Y., Shizuri Y., Hirata, Y. The structure of new lathyrane diterpenes, jolkinols A, B, C, and D, from *Euphorbia jolkinii* Boiss // *Tetrahedron Lett.* – 1976. – V. 50. – P. 4593-4596.
91. Zhu J.-Y., Lou L.-L., Guo Y.-Q., Li W., Guo Y.-H., Bao J.-M., Tang G.-H., Bua X.- Zh., Yin Sh. Natural thioredoxin reductase inhibitors from *Jatropha integerrima* // *RSC Advances*. – 2015. – V. 5. – P. 47235–47243.

92. Zhu J.-Y., Zhang Ch.-Y., Dai J.-J., Rahman K., Zhang H. Diterpenoids with thioredoxin reductase inhibitory activities from *Jatropha multifida* // Nat. Prod. Res. – 2017. – V. 31. – N 23. – P. 2753–2758.
93. Kuang X., Li W., Kanno Y., Yamashita N., Kikkawa Sh., Azumaya I., Nemoto K., Asada Y., Koike K. Euphorins A–H: bioactive diterpenoids from *Euphorbia fischeriana* // J. Nat. Med. – 2016. – V.70. – P. 412–422.
94. Falodun A., Imieje V., Erharuyi O., Joy A., Langer P., Jacob M., Khan Sh., Abaldry M., Hamann M. Isolation of antileishmanial, antimalarial and antimicrobial metabolites from *Jatropha multifida* // Asian Pac. J. Trop. Biomed. – 2014. – V.4. – N. 5. – P. 374-378.
95. Huang Ch.-Sh., Luo Sh.-H., Li Ya.-L., Li Ch.-H., Hua J., Liu Ya., Jing Sh.-X., Wang Yi., Yang M.-J., Li Sh.-H. Antifeedant and antiviral diterpenoids from the fresh roots of *Euphorbia jolkinii* // Nat. Prod. Bioprospect. – 2014. – V. 4. – P. 91–100.
96. Remy S., Olivon F., Desrat S., Blanchard F., Eparvier V., Leyssen P., Neyts J., Roussi F., Touboul D., Litaudon M. Structurally diverse diterpenoids from *Sandwithia guyanensis* // J. Nat. Prod. – 2018. – V. 81. – P. 901–912.
97. Li Sh.-F., Jiao Y.-Y., Zhang Zh.-Q., Chao J.-B., Jia J., Shi X.-L., Zhang L.-W. Diterpenes from buds of *Wikstroemia chamaedaphne* showing antihepatitis B virus activities // Phytochemistry. – 2018. – V. 151. – P. 17-25.
98. Piaz F. D., Saltos M. B. V., Franceschelli S., Forte G., Marzocco S., Tuccinardi T., Poli G., Ebrahimi S. N., Hamburger M., Tommasi N.D., Braca A. Drug affinity responsive target stability (DARTS) identifies laurifolioside as a new clathrin heavy chain modulator // J. Nat. Prod. – 2016. – V. 79. – P. 2681–2692.
99. Wang L., Ma Y.-T., Sun Q.-Y., Li X.-N., Yan Y., Yang J., Yang F.-M., Liu F.-Y., Zang Zh., Wu X.-H, Huang Sh.-X., Zhao Y. Structurally diversified diterpenoids from *Euphorbia dracunculoides* // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – P. 5484-5493.
100. Kim Y.-M., Ahn J., Chae H.-Sh., Choi Y.H., Kim J., Chin Y.-W. Two new lathyrane-type diterpenoid glycosides with IL-6 production inhibitory activity from the roots of *Euphorbia kansui* // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2018. – V. 28. – P. 1207–1210.
101. Minh N.V., Han B.S., Choi H.-Y., Byun J.S., Park J.S., Kim W.G. Genkwalathins A and B, new lathyrane-type diterpenes from *Daphne genkwa* // Nat. Prod. Res. – 2018. – V. 32. – N. 15. – P. 1782-1790.
102. Murillo-Carretero M., Geribaldi-Doldán N., Flores-Giubi E., García-Bernal1 F., Navarro-Quiroz E.A, Carrasco M., Macías-Sánchez A. J, Herrero-Fonubierta P., Delgado-Ariza A., Verástegui C., Domínguez-Riscart J., Daoubi M., Hernández-Galán R., Castro C.

- ELAC (3,12-di-O-acetyl-8-O-tigloilingol), a plant-derived lathyrane diterpene, induces subventricular zone neural progenitor cell proliferation through PKC β activation // *Brit. J. Pharmacol.* – 2017. – V. 174. – P. 2373–2392.
103. Tsai J.-Yu., Rédei D., Forgo P., Li Y., Vasas A., Hohmann J., Wu Ch.-Ch. Isolation of phorbol esters from *Euphorbia grandicornis* and evaluation of protein kinase C- and human platelet-activating effects of euphorbiaceae diterpenes // *J. Nat. Prod.* – 2016. – V. 79. – P. 2658–2666.
104. Jin Ye., Yeh Ch.-H., Kuttruff C.A., Jorgensen L., Dünstl G., Felding J., Natarajan S.R., Baran P.S. C-H oxidation of ingenanes enables potent and selective protein kinase C isoform activation // *Angew. Commun.* – 2015. – V. 54. – P.14044–14048.
105. Zhang J.-Sh., Weng H.-Zh., Huang J.-L., Tang G.-H., Yin Sh. Anti-inflammatory Ingenane diterpenoids from the roots of *Euphorbia kansui* // *Planta Med.* – 2018. – V. 84. – P. 1334–1339.
106. Huang Y.-S., Lu Y., Chen C.-H., Lee K.H., Chen D-F. Potent Anti-HIV Ingenane Diterpenoids from *Euphorbia ebracteolata* // *J. Nat. Prod.* – 2019. – V. 82. – N 6. – P. 1582-1587.
107. Oh S., Woo Oh H., Lee H.-R., Yoon S. Y., Oh S.-R., Ko Y.-E., Yoo N., Jeonga J., Kim J.W. Ingenane-type diterpene compounds from *Euphorbia kansui* modulate IFN- γ production through NF- κ B activation // *J. Sci. Food Agric.* – 2016. – V. 96. - P. 2635–2640.
108. Hou J.-J., Shen Y., Yang Zh., Fang L., Cal L.-Y., Yao Sh., Long H.-L., Wu W.-Y., Guo D.-A. Anti-proliferation activity of terpenoids isolated from *Euphorbia kansui* in human cancer cells and their structure-activity relationship // *Chin. J. Nat. Med.* – 2017. – V.15. – N 10. – P. 766-774.
109. Rédei D., Kúsz N., Sători G., Kincses A., Spengler G., Burián K., Barina Z., Hohmann J. Bioactive segetane, ingenane, and jatrophone diterpenes from *Euphorbia taurinensis* // *Planta Med.* – 2018. – V. 84. – P. 729–735.
110. Zarei S. M., Ayatollahi A.M., Ghanadian M., Kobarfard F., Aghaei M., Choudhary M.I., Fallahian F. Unusual ingenoids from *Euphorbia erythradenia* Bioss. with pro-apoptotic effects // *Fitoterapia.* – 2013. – V. 91. – P. 87–94.
111. Wu Y. -Q., Cao Yu., Liu X., Cheng Zh.-H. Regio- and stereo-selective hydroxylations of ingenane diterpenoids by *Mortierella ramanniana* and *Gibberella fujikuroi* // *Chin. J. Nat. Med.* – 2016. – V.14. – N 12. – P. 939-945.

112. Nothias-Scaglia L.-F., Dumontet V., Neyts J., Roussi F., Costa J., Leyssen P., Litaudon M., Paolini J. LC-MS²-Based dereplication of *Euphorbia* extracts with anti-Chikungunya virus activity // *Fitoterapia*. – 2015. – V. 105. – P. 202–209.
113. Nothias-Scaglia L.-F., Pannecouque C., Renucci F., Delang L., Neyts J., Roussi F., Costa J., Leyssen P., Litaudon M., Paolini J. Antiviral activity of diterpene esters on Chikungunya Virus and HIV replication // *J. Nat. Prod.* – 2015. – V.78. – N 6. – P. 1277-1283.
114. Liu Q., Li W., Huang L., Asada Y., Morris-Natschke S.L., Chen Ch.-H., Lee K.-H., Koike K. Identification, structural modification, and dichotomous effects on human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication of ingenane esters from *Euphorbia kansui* // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 56. – P. 618-627.
115. Oh S.R., Kim J.W., Lee H.K., Khiev P., Kim D.Y., Kim J.H., Song J.S., Ahn K.S. Ingenane-type diterpenes for preventing and treating viral infection. *Pat. Int. Appl.* (2013),WO2013058484A220130425.
116. Wang A.-H., Tian X.-G., Cui Y.-L., Huo X.-K., Zhang B.-J., Deng S., Feng L., Ma X.-Ch., Jia J.-M., Wang Ch. Diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* and their inhibitory effects on human carboxylesterase 2 // *Phytochemistry*. – 2018. – V. 146. - P. 82-90.
117. Kuwajima I., Tanino K. Total synthesis of ingenol // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – P. 4661-4670.
118. Rinner U. Progress in the preparation of jatrophone diterpenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – P. 3197–3219.
119. Dauben W.G., Beasley G.H., Broadhurst M.D., Muller B., Peppard D.J., Pesnelle P., Suter C. A Synthesis of (-)-Cembrene, a fourteen-membered ring diterpene // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – V. 96. – N 14. – P. 4973-4979.
120. Kodama M., Matsuki Y., Ito S. Synthesis of macrocyclic terpenoids by intramolecular cyclization I. (+)-Cembrene-A, a termite trail pheromone, and (±)-Nephenol // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – N. 35. – P. 3065- 3068.
121. Schwabe R., Farkas I., Pfander H. Synthese von (-)-(R)-Nephtenol und (-)-(R)-Cembren A // *Helv. Chim. Acta.* – 1988. - V.71. – P. 292-297.
122. Farkas I., Pfander H. Neue synthese von (-)-(R)-Cembren A, synthese von (+)-(R)-Cembrenen und (+)-(S)-Cembren // *Helv. Chim. Acta.* – 1990. - V.73. – P. 1980-1985.

123. Shimada K., Kodama M., Ito S. Synthesis of macrocyclic terpenoids by intramolecular cyclization VI. Synthesis of 3Z-Cembrene A and Cembrenene // *Tetrahedron Lett.* – 1981. - V.22. – N 43. – P. 4275–4276.
124. Li W.-D., Li Y., Li Y.-L. A novel and efficient total synthesis of (*I*+)–Cembrene-A // *Chin. J. Chem.* – 1992. - V.10. – N 1. – P. 91-94.
125. Yue X., Li Y. Studies on macrocyclic diterpenoids (XVII): Total synthesis of (–)-Cembrene-A and (+)-3,4-Epoxyembrene-A by titanium-induced carbonyl coupling reactions // *Synthesis.* – 1996. – P. 736-740.
126. Li Ch.-X., Lei L.-X., Xin X.-Q. A facile approach for the total synthesis of (±)-cembrene // *Chin. Sci. Bull.* – 1994. – V.39. – N 4. – P. 350-352.
127. Li J., Lan J., Liu Z., Li Y., Li Y. First total synthesis of cembrene diterpenoids // *Tetrahedron Asymmetry.* – 1996. – V. 7. – N 10. – P. 2851-2861.
128. Zhang F., Peng L., Zhang T., Mei T., Liu H., Li Y. Total Synthesis of (±)-Isocembrene: a tactic for both diene construction and macrocycle formation // *Synth. Commun.* – 2003. - V. 33 – N 21 – P. 3761–3770.
129. Toelle N., Weinstabl H., Gaich T., Mulzer J. Light-Mediated Total Synthesis of 17-Deoxyprovidencin // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – P. 3859–3862.
130. Tietze L.F., Brazel C.C., Holsken S., Magull J., Ringe A. Total synthesis of polyoxygenated Cembrenes // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – P. 5246–5249.
131. Ishihara K., Nakamura H., Yamamoto H. Asymmetric synthesis of (*R*)-limonene and (*S*)-cembrene-A by an intramolecular cyclization reaction using a chiral leaving group // *Synlett.* – 2001. - №.7. – P. 1113–1116.
132. Pattenden G., Smithies A.J. Stereocontrolled radical mediated ring-opening reactions of vinylcyclopropanes: concise syntheses of cembrene, neocembrene and isocembrene from casbene // *Synlett.* – 1992. – P. 577-579.
133. Wender P. A., Holt D.A. Macroexpansion methodology. 3. Eight-step synthesis of (–)-(32)-Cembrene A // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. - V. 107. – P. 7771-7772.
134. Smith A.B., Dorsey B.D., Visnick M., Maeda T., Malamas M.S. Synthesis of (–)-Bertyadionol // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. - V. 108. – P. 3110-3112.
135. Matsuura T., Yamamura S., Terada Y. Facile construction of the lathyrane-type framework via Cr–Ni-mediated cyclization as a key step // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – N 13. – P. 2189–2192.

136. Driggers E.M., Hale S.P., Lee J., Terret N.K. The exploration of macrocycles for drug discovery — an underexploited structural class // *Nat. Rev. Drug Discov.* -2008. – V.7. - P. 608-624.
137. Андреева О.В., Бабаев В.М., Ризванов И.Х., Стробыкина И.Ю., Катаев В.Е. Макроциклические про- изводные изостевиола с двумя тетрациклическими дитерпеноидными каркасами // *Русский Журн. общей химии.* – 2014. -В.84. - №.2. - С. 315–321.
138. Андреева О. В., Стробыкина И. Ю., Катаева О. Н., Добрынин А. Б., Бабаев В. М., Ризванов И. Х., Исламов Д. Р., Катаев В. Е. Новые макроциклические производные дитерпеноида изостевиола // *Макрогетероциклы.* – 2013. – Т. 6. - № 4. – С. 315-322.
139. Стробыкина И.Ю., Бабаев В.М., Ризванов И.Х., Катаев В.Е. Синтез макроциклических производных дитерпеноида изостевиола с двумя и четырьмя *энт*-бейерановыми каркасами // *ХПС.* – 2013. - №. 3. – С. 394-399.
140. Стробыкина И.Ю., Беленок М.Г., Гарифуллин Б.Ф., Бабаев В.М., Катаев В.Е. Открытоцепные и макроциклические полиоксиэтиленовые эфиры дитерпеноида изостевиола // *ХПС.* – 2014. - №.3. - С. 400-403.
141. Dobrynin A.B, Strobykina I.Yu., Litvinov I.A., Kataev V.E., Sinya.G. Molecular and crystal structure of 2,11,14,17,20,23-hexaоха-1,12(16,4 α)-di-(19-*nor-ent*-beyerane)tetracosaphane-3,10,13,24-tetraone // *Russ.Chem.Bull.* – 2015. - V. 64. – N. 3. – P. 738-741.
142. Гарифуллин Б.Ф.,Стробыкина И.Ю., Лодочникова О.А., Мусин Р.З., Губайдуллин А.Т., Катаев В.Е. Синтез макроциклов с одним и более *энт*-бейерановыми каркасами на основе дитерпеноида изостевиола// *ХПС.*-2011.- № 3.-С. 377-382.
143. Khaybullin R.N., Strobykina I.Yu., Gubskaya V.P., Fazleeva G.M., Latypov Sh. K., Kataev V.E. New malonate macrocycle bearing two isosteviol moieties and its adduct with fullerene C₆₀ // *Mendeleev Commun.* – 2011. – V.21. – N 3. – P. 134–136.
144. Khaybullin R.N., Strobykina I.Yu., Dobrynin A. D., Gubaydullin A.T., Chestnova R.V., Babaev V.M., Kataev V.E. Synthesis and antituberculosis activity of novel unfolded and macrocyclic derivatives of *ent*-kaurane steviol // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V.22. – P. 6909–6913.

145. Гарифуллин Б. Ф., Андреева О. В., Стробыкина И. Ю., Бабаев В. М., Катаев В. Е. Макроциклические производные дитерпеноида изостевиола с гидразидными и гидразонными фрагментами // Макрогетероциклы. – 2013. – В.6. - №2.-С. 184-191.
146. Korochkina M., Nikitashina A., Khaybullin R., Petrov K., Strobykina I., Zobov V., Kataev V. Unfolded and macrocyclic ammonium derivatives of diterpenoids steviol and isosteviol having choline moieties. Synthesis and inhibitory activities toward acetylcholine- and butyrylcholinesterases//Med.Chem.Comm. - 2012.-№ 3.-P. 1449–1454.
147. Гарифуллин Б., Шарипов Р., Стробыкина И., Андреева О., Катаев В. Синтез первого макроциклического гликотерпеноида на основе трегалозы и дитерпенида изостевиола// ХПС. - 2015.-№5.-С. 760-763.
148. Андреева О.В., Шарипова Р.Р., Стробыкина И.Ю., Кравченко М.А., Стробыкина А.С., Волошина А.Д., Мусин Р.З., Катаев В.Е. Разработка подходов к синтезу макроциклических гликотерпеноидов на основе глюконовой кислоты и дитерпеноида изостевиола//ЖОрХ.-2015.- В. 51.- №.9.-С. 1349-1359.
149. Андреева О.В., Шарипова Р.Р., Гарифуллин Б.Ф., Стробыкина И.Ю., Катаев В.Е. Синтез макроциклического конъюгата дитерпеноида изостевиола и глюконовой кислоты // ХПС. – 2015. - №4. –С. 594–598.
150. Garifullin B.F., Strobykina I.Yu., Sharipova R.R., Kravchenko M.A., Andreeva O.V., Bazanova O.V., Kataev V.E. Synthesis and antituberculosis activity of the first macrocyclic glycoterpenoids comprising glucosamine and diterpenoid isosteviol // Carbohydr. Res. – 2016. - №431. – P. 15-24.
151. Wang H., Tian X., Yang D., Pan Y., Wu Q., He C. Synthesis and enantiomeric recognition ability of 22-crown-6 ethers derived from rosin acid and BINOL // Tetrahedron. Asymmetry. - 2011. - V. 22. - №. 4. - P. 381-386.
152. Wang H., He C., Pan Y., Yao C., Wu Q., Deng H. Synthesis and amines enantiomeric recognition ability of binaphthyl-appended 22-crown-6 ether derived from rosin acid // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. - 2012. - V. 73. - №. 1-4. - P. 177-183.
153. Liu L., He C., Yang L., Huang Y., Wu Q., Duan W., Wang H., Pan Y. Novel C1 chiral crown ethers bearing rosin acids groups: synthesis and enantiomeric recognition for ammonium salts // Tetrahedron. - 2014. - V. 70. - №. 49. - P. 9545-9553.
154. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Толстикова Г.А. Первый синтез макроциклических фуранолабданоидов реакцией циклоприсоединения диацетиленовых производных ламбертиановой кислоты к 1,5-диазидопентану // Докл. АН. - 2012. - Т. 446. - № 2. - С. 166-171.

155. Kharitonov Yu.V., Shakirov M.M., Shults E.E. Synthesis of macroheterocyclic compounds with a furan bridge possessing structural fragments of 1,2,3-triazoles and natural diterpenoids // *Macroheterocycles*. - 2015. - V. 8. - №. 1. - P. 81-88.
156. Kharitonov Yu.V., Shakirov M.M., Shults E.E. Synthesis and spectroscopic studies of chiral macrocyclic furanolabdanoids connected on the 16,17-positions by 1,2,3-triazole rings with methylene or oxamethylene units // *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*. - 2016. - V. 84. - №. 3. - P. 197-202.
157. Kharitonov Yu.V., Shakirov M.M., Pokrovskii M.A., Pokrovskii A.G., Shul'ts E.E. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. XXXV. Synthesis and cytotoxicity of macroheterocyclic compounds based on lambertianic acid // *Chem. Nat. Comp.* - 2017. - V. 53. - №. 1. - P. 77-82.
158. Харитонов Ю.В., Шакиров М.М., Шульц Э.Э. Синтез новых макрогетероциклических соединений на основе лабданоидов посредством Cu-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения // *Макрогетероциклы*. - 2017. - В. 10. - №. 1. - P. 117-122.
159. Миронов М.Е., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов XXI. Получение фломизоиковой кислоты и ее азотсодержащих производных // *ХПС*. - 2010. - № 2. - P. 194-201.
160. Yang Y., Gu L., Xiao Y., Liu Q., Hu H., Wang Z., et al. Rapid identification of α -glucosidase inhibitors from *Phlomis tuberosa* by sepbox chromatography and thin-layer chromatography bioautography // *PLoS ONE*. - 2015. -V. 10. - P. 1-13.
161. Katagiry M., Ohtani K., Kasai R., Yamasaki K., Yang C.R., Tanaka O. Diterpenoid glycosyl esters from *Phlomis Younghusbandii* and *P. Medicinalis* roots // *Phytochemistry*. - 1993. - V. 35. - № 2. - P. 439-442.
162. Delazar A., Moderassi M., Shoeb M., Nahar L., Reid R.G., Kumarasamy Y., Majinda R.T., Sarker S.D. Eremostachiin: a new furanolabdane diterpene glycoside from *Eremostachus glabra* // *Natural Product Research*. - 2006. - V. 20. - №. 2. - P. 167-172.
163. Delazar A., Modarresi M., Nazemiyeh H., Fathi-Azad F., Nahar L., Sarker S.D. Furanolabdane diterpene glycosides from *Eremostachys laciniata* // *Nat. Prod. Commun.* - 2008. - V. 3. - №. 6. - P. 873-876.
164. Морозова Е.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Чернов С.В., Харитонов Ю.В., Миронов М.Е., Толстиков Г.А. Анальгетическая активность некоторых

- фуранодитерпеноидов лабданового ряда и их производных // Химия в интересах устойчивого развития – 2010. – Т. 18. – С. 489-494.
165. Mironov M.E., Pokrovsky M.A., Kharitonov Yu.V., Shakirov M.M., Pokrovsky A.G., Shults E.E. Furanolabdanoid-based 1,2,4-oxadiazoles: Synthesis and cytotoxic activity // ChemistrySelect - 2016. - V. 1. - №. 3. - P. 417-424.
166. Миронов М.Е., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Харитонов Ю.В., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXVIII. Диеновый синтез с участием 16-(триметилсилоксибутадиенил)лабданоидов // ЖОрХ. – 2012. - Т.48. - № 6. – С. 842–852.
167. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Сорокина И.В., Сазонова Л.В., Толстикова Т.Г., Покровский А.Г., Покровский М.А. N,N'-(алкандиил)бис[лабда-7(9),13,14-триен-4-карбоксамиды], обладающие противоопухолевой активностью Заявка 2017116024, приоритет от 04.05.2017, Патент RU 2 654 201, Бюл. № 14, опубликовано: 17.05.2018
168. Миронов М.Е., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Гатилов Ю.В., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXIII. Синтез изоиндолинонов на основе дитерпеноидов // ЖОрХ. – 2010. - Т.46. - № 12. - С. 1855-1867.
169. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Гатилов Ю.В., Багрянская И.Ю., Шакиров М.М., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXVII. Синтез 7-кетопроизводных фломизоиковой кислоты и их превращения // ХПС. - 2012. - Т. 48. - № 2. - С. 225-231.
170. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XVII. Внутримолекулярная циклизация фурфуриламидов лабданового типа // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – Вып.4. – С. 521-528.
171. Jung K.H., Muller M., Schmidt R.R. Intramolecular O-glycoside bond formation // Chem. Rev. – 2000. – V. 100. – P. 4423-4442.
172. Geng Y., Kumar A., Faidallah H.M., Albar H. A., Mhkalid I.A., Schmidt R.R. Cooperative catalysis in glycosidation reaction with O-glycosyl trichloroacetimidates as glycosyl donors // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – V. 52. – N 38. – P. 10089-10092.
173. Parida P.K., Sau A., Ghosh T., Jana K., Biswas K., Raha S., Misra A.K. Synthesis and evaluation of triazole linked glycosylated 18 β -glycyrrhetic acid derivatives as anticancer agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 24. – P. 3865-3873.

174. Cheng K., Liu J., Liu X., Li H., Sun H., Xie J. Synthesis of glucoconjugates of oleanolic acid as inhibitors of glycogen phosphorylase // *Carbohydr. Res.* – 2009. - № 344. – P. 841-850.
175. Cheng K., Liu J., Sun H., Bokor E., Czifrák K., KónyaB., Tóth M., Docsa T., Gergely P., Somsák L. Tethered derivatives of D-glucose and pentacyclic triterpenes for homo/heterobivalent inhibition of glycogen phosphorylase // *New J. Chem.* – 2010. № 34. – P. 1450-1464.
176. Gitoglu C., Tanker M., Sever B., Englert J., Anton R., Altanlar L. Antibacterial activities of diterpenoids isolated from *Ballota saxatilis* subsp. *Saxatilis* // *Planta Med.* – 1998. – N.64. – P. 484-488.
177. Giang P. M., Son P. T., Matsunami K., Otsuka H., New labdane-type diterpenoids from *Leonurus heterophyllus* SW // *Chem. Pharm. Bull.* – 2005. – V. 53. – P. 938 -941.
178. Wang M., Li H., Xu F., Gao X., Li J., Xu Sh., Zhang D., Wu X. , Xu J., Hua H., Li D. Diterpenoid lead stevioside and its hydrolysis products steviol and isosteviol: Biological activity and structural modification // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 156. – P. 885-906.
179. Sharma N., Kumar A., Sharma P.R., Qayum A., Singh Sh.K., Dutta P., Pauld S., Guptae V., Verma M.K., N.K. , Satti N.K., Vishwakarma R. A new clerodane furano diterpene glycoside from *Tinospora cordifoliatriggers* autophagy and apoptosis in HCT-116 colon cancer cells // *J. Ethnopharmacol.* – 2018. – V. 211. – P. 295 – 310.
180. Pan L., Terrazas C., Lezama-Davila C.M., Rege N., Gallucci J.C., Satoskar A.R., Douglas A. Kinghorn cordifolide A, a sulfur-containing clerodane diterpene glycoside from *Tinospora cordifolia* // *Org. Lett.* – 2012. – V.14. - №8. – P. 2118-2121.
181. Sun Ch.-P., Yuan T., Wang L., Kang N., Zhao F., Chen L.-X., Qiu F.. Anti-inflammatory labdane-type diterpenoids from *Physalis angulata* // *RSC Advances.* – 2016. – V.80. - P. 76838-76847.
182. Zhonga R., Guo Q., Zhou G., Fu H., Wan K. Three new labdane-type diterpene glycosides from fruits of *Rubus chingii* and their cytotoxic activities against five humor cell lines // *Fitoterapia.* – 2015. – V. 102. – P. 23-26.
183. Hu J., Song Y., Li H., Xiaodong M., Shi X., Liu Zh.. Diterpene glycosides from the dry fronds of *Conyza japonica* // *Helv. Chim. Acta.* – 2015. - V.98. – P. 986-994
184. Sudibya H.G., Ma J.M., Dong X.C., Ng S., Li L.J, Liu X.W., Chen P.. Interfacing glycosylated carbon-nanotube-network devices with living cells to detect dynamic secretion of biomolecules // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – P. 2723-2729.

185. Kacprzak K., Skiera I., Piasecka M., Paryzek, Z. Alkaloids and Isoprenoids Modification by Copper(I)-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition (Click Chemistry): Toward New Functions and Molecular Architectures // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – N 10. – P. 5689-5743.
186. Reta G.F., Chiaramello A.I., García C., León L.G., Martín V.S., Padrón J.M., Tonn C.E., Donadel O.J. Derivatives of grindelic acid: from a non-active natural diterpene to synthetic antitumor derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. - № 67. –P. 28-38.
187. Pertino M.W., Theoduloz C., Bastías M., Schmeda-Hirschmann G. Dimeric labdane diterpenes: synthesis and antiproliferative effects // *Molecules.* – 2013. - № 18. – P. 5936-5953.
188. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Покровский М.А., Покровский А.Г., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. Сообщение 31. Синтез 1,2,3-триазолилсодержащих фуранолабданоидов и изучение их цитотоксической активности // *Известия АН. Сер. хим.* – 2013. – С. 2046-2058.
189. Chinthala Y. и др. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Novel Andrographolide-1, 2, 3-Triazole Derivatives // *J. Heterocyclic Chem.* 2015. - P. 2–10.
190. Pertino M.W., Petrera E., Alshé L. E., Schmeda-Hirschmann G. Synthesis, Antiviral and Cytotoxic activity of novel terpenyl hybrid molecules prepared by click chemistry // *Molecules.* – 2018. – V. 23. – P. 13431-13443.
191. Кременко О.И., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXXVI. Синтез гликоконъюгатов фуранолабданоидов с 1,2,3-триазольным линкером // *ЖОрХ.* – 2017. - Т. 53. – Вып. 1. – С. 42-51.
192. Salunke S.B., Babu N.S., Chen C.-T. Iron(III) chloride as an efficient catalyst for stereoselective synthesis of glycosyl azides and a cocatalyst with Cu(0) for the subsequent click chemistry // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – P. 10440-10442.
193. Kumar R., Tiwari P., Maulik P.R., Misra A.K. A generalized procedure for the one-pot preparation of glycosyl azides and thioglycosides directly from unprotected reducing sugars under phase-transfer reaction conditions // *Eur. J. Org.Chem.* – 2006. - N.1. – P. 74-79.
194. Nisic F., Bernardi A. Stereoselective synthesis of glycosyl amides by traceless Staudinger ligation of unprotected glycosyl azides // *Carbohydr. Res.* – 2008. – V. 343. – P. 1636-1643.

195. Tropper F.D., Andersson F.O., Braun S., Roy R. Phase transfer catalysis as a general and stereoselective entry into glycosyl azides from glycosyl halides // *Synthesis*. - 1992. - N. 7. - P. 618-620.
196. Gyögydeák Z., Thiem J. Synthesis of methyl *D*-(glycopyranosyl azide) uronates // *Carbohydr. Res.* - 1995. - V. 268. - P. 85-92.
197. Creary X., Anderson A., Brophy C., Crowell F., Funk Z. Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles // *J. Org. Chem.* - 2012. - V. 77. - P. 8756-8761.
198. Nair J. K., Willoughby J. L. S., Chan A., Charisse K., Alam Md. R., Wang Q., Hoekstra M., Kandasamy P., Kel'in A.V., Milstein S., Taneja N., O'Shea J., Shaikh S., Zhang L., Sluis R. J. van der, Jung M. E., Akinc A., Hutabarat R., Kuchimanchi S., Fitzgerald K., Zimmermann T., Berkel T. J. C. van., Maier M. A., Rajeev K. G., Manoharan M., Multivalent *N*-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing // *J. Am. Chem. Soc.* - 2014. - N.136. - P. 16958–16961.
199. Parida P.K., Sau A., Ghosh T., Jana K., Biswas K., Raha S., Misra A.K. Synthesis and evaluation of triazole linked glycosylated 18 β -glycyrrhetic acid derivatives as anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2014. - № 24. - P. 3865–3868.
200. Herzig J., Nudelman A. Regioselective heterogeneous O-deacylation of polyacylated sugars // *Carbohydr. Res.* - 1986. - V. 153. - P. 162-167.
201. Rankin G.M., Vullo D., Supuran C.T., Poulsen S.A. Phosphate chemical probes designed for location specific inhibition of intracellular carbonic anhydrases // *J. Med. Chem.* - 2015. - V. 58. - P. 7580–7590.
202. Dhaware V., Shaikh A. Y., Kar M., Hotha S., Gupta S.S. Synthesis and Self-assembly of Amphiphilic Homoglycopolypeptide // *Langmuir*. - 2013. - V. 29. - N 19. - P. 5659-5667.
203. Ma Z., Zhu X.X. Copolymers containing carbohydrates and other biomolecules: design, synthesis and applications // *J. Mat. Chem. B.* - 2019. - V. 7. - N 9. - P. 1361-1378.
204. Cheng T.-C., Roffler S. R., Tzou S.-C., Chuang K.-H., Su Y.-C., Chuang C.-H., Kao C.-H., Chen C.-S., Harn I.-H., Liu K.-Y., Cheng T.-L., Leu Y.-L. An activity-based near-infrared glucuronide trapping probe for imaging β -glucuronidase expression in deep tissues // *J. Am. Chem. Soc.* - 2012. - V.134. - P. 3103-3110.
205. Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э., Шакиров, М.М., Толстикова, Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. Сообщение XVII.

- Внутримолекулярная циклизация фуруриламидов лабданового типа // ЖОрХ. - 2008. - Т. 44. - С. 521-528.
206. Tepper R., Schulze B., Jäger M., Friebe C., Scharf D.H., Görls H., Schubert U.S. Anion Receptors Based on Halogen Bonding with Halo-1,2,3-triazoliums // J. Org. Chem. - 2015. - V. 80. - №. 6. - P. 3139-3150.
207. Hu J., Zhang M., Yu L.B., Ju Y. Synthesis and binding ability of 1,2,3-triazole-based triterpenoid receptors for recognition of Hg 2+ ion // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2010. - V. 20. - №. 15. - P. 4342-4346.
208. Hu J., Li R., Lu J., Ju Y. Synthesis and anion recognition of a novel oleanolic acid-based cyclic dimer // Tetrahedron Lett. - 2011. - V. 52. - №. 32. - P. 4211-4214.
209. Yu M., Nagalingam G., Ellis S., Martinez E., Sintchenko V., Spain M., Rutledge P.J., Todd M.H., Triccas J.A. Nontoxic metal-cyclam complexes, a new glass of compounds with Potency against drug-resistant mycobacterium tuberculosis // J. Med. Chem. - 2016. - V. 59. - P. 5917-5921.
210. Terenzi A., Lauria A., Almerico A.M., Barone G. Zinc complexes as fluorescent chemosensors for nucleic acids: new perspectives for a “boring” element // Dalton Trans. - 2014. - N.44. - P. 3527-3535.
211. Dahmani R., Yaghlane S.B., Boughdiri S., Al-Mogren M.M., Prakash M., Hochlaf M.. Insights on the interaction of Zn²⁺ cation with triazoles: Structures, bonding, electronic excitation and applications // Spectrochim Acta A. - 2018. - V. 193. - P. 375-384.
212. Batista L.C., de Souza F.S., de Assis V.M., Seabra S.H., Bortoluzzi A.J., Renno M.N., Horn Jr. A., DaMatta R.A., Fernandes C.. Antiproliferative activity and conversion of tachyzoite to bradyzoite of Toxoplasma gondii promoted by new zinc complexes containing sulfadiazine // RSC Adv. - 2015. - V. 5. - P. 100606-100617.
213. Thordarson P. Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry // Chem. Soc. Rev. - 2011. - V. 40. - P. 1305-1323.
214. Hynes M. J. EQNMR: A computer program for the calculation of stability constants from nuclear magnetic resonance chemical shift data // J. Chem. Soc., Dalton Trans. - 1993. - N.2. - P. 311-318.
215. Haider S., Alam M. S., Hamid H., Shafi S., Nargotra A., Mahajan P., Nazreen S., Kalle A. M., Kharbanda C., Ali Y., Alam A., Panda A. K. Synthesis of novel 1,2,3-triazole based benzoxazolinones: Their TNF- α based molecular docking with *in-vivo* anti-inflammatory, antinociceptive activities and ulcerogenic risk evaluation // Eur. J. Med. Chem. - 2013. - V. 70. - P. 579-588.

216. Montes G. C., da Silva B.N.M., Rezende B., Sudo R.T., Ferreira V.F., de Carvalho da Silva F., da Cunha Pinto A., da Silva B.V., Zapata-Sudo G. The Hypnotic, anxiolytic, and antinociceptive profile of a novel μ -opioid agonist // *Molecules*. – 2017. – V. 22. – N. 5. – P. 800-814.
217. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. // *J Immunol Methods*. – 1983. - V. 16. – N. 1. - P. 55-63.
218. Wilson J. K., Sargent J. M., Elgie A. W., Hill J. G., Taylor C. G. A feasibility study of the MTT assay for chemosensitivity testing in ovarian malignancy// *Br. J. Cancer*. – 1990. - V. – 62. – N.2. - P. 189-194.
219. Rodrigues-Junior D. M., Biassi T. P., Carlin V., Buri M. V., Torrecilhas A. C., Bortoluci K. R., Vettore A. L. OIP5 Expression sensitize glioblastoma cells to lomustine treatment // *J. Mol. Neurosci*. -2018. – V.66. – N.3. – P. 383-389.
220. Harvey K. A., Xu Z., Saaddatzadeh M. R., Wang H., Pollok K., Cohen-Gadol A. A., Siddiqui R. A. Enhanced anticancer properties of lomustine in conjunction with docosahexaenoic acid in glioblastoma cell lines // *J. Neurosurg*. – 2015. – V.122. – N.3. – P. 547–556.
221. Dréan A., Goldwirt L., Verreault M., Canney M., Schmitt C. Blood-brain barrier, cytotoxic chemotherapies and glioblastoma // *Expert Rev. Neurother*. – 2016. – V.16. – N.11. - P.1285–1300.
222. Карякин Ю. В., Ангелов И. И. Чистые химические вещества: Руководство по приготовлению неорганических реактивов и препаратов в лабораторных условиях //Книга по Требованию. – Москва, 2013. – С. 185.
223. Органикум // Изд. «Мир», Москва.- 1979. – Т.2. – С. 361-362.
224. Миронов М.Е. Синтетические трансформации фуранового дитерпеноида 15,16-эпокси 8(9),13,14-лабдатриеновой кислоты. Дис.....канд.хим.наук: 02.00.03,Новосибирск, 2002.
225. Saikia B., Saikia P.P., Goswami A., Barua N.C., Saxena A.K., Suri, N.Synthesis of a novel series of 1,2,3-triazole-containing artemisinin dimers with potent anticancer activity involving Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Synthesis*. – 2011. – N.11. – P. 3173-3179.
226. Lee J. W., Jun S. I., Kim K. An efficient and practical method for the synthesis of mono-*N*-protected α,ω -diaminoalkanes // *Tetrahedron Lett*. – 2001. – V.42. – P. 2709-2711.

227. Katrytzky A. R, Meher N. K., Hanci S., Gyanda R., Tala S. R., Mathai S., Duran R. S., Bernard S., Sabri F., Singh S. K., Doskocz J., Ciaramitaro D. A. J. Preparation and characterization of 1,2,3-triazole-cured polymers from endcapped azides and alkynes // *Pol. Chem.* – 2008. – V.46. – P. 238-256.
228. Klein E., DeBonis S., Thiede B., Skoufias D.A., Kozielski F., Lebeau L. New chemical tools for investigating human mitotic kinesin Eg5 // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V.15. – P. 6474-6488.

Приложение 1

Экспериментальная биологическая часть

Определение анальгетической и стимулирующей активности фломизоиковой кислоты*

Исследование анальгетической активности соединений в тесте “уксусные корчи”. Эксперимент проводили на беспородных мышах-самцах массой 22-25 г. Экспериментальные группы были сформированы по 8 животных в каждой. “УК” воспроизводили путем внутрибрюшинного введения 0.75% уксусной кислоты по 0.1 мл на одно животное. Исследуемые агенты (**383**, **385**, **386**) в дозе 25 и 2.5 мг/кг и препарат сравнения диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг вводился однократно внутривенно за час до воспроизведения модели. Контролем являлись животные с введением только уксусной кислоты. Оценка активности осуществлялась по количеству корчей в течение 3 мин. Установлено, что соединение **385** обладает значительной достоверной анальгетической активностью в дозах 2.5 и 25 мг/кг в тесте “уксусные корчи”. При введении в дозе 25 мг/кг активность исследуемого сравнима с активностью лекарственного препарата диклофенака натрия, введенного в эффективной дозе 10 мг/кг. Исследуемое соединение на 42% снижало болевую реакцию, вызванную введением уксусной кислоты. Соединение **385** обладает достоверной анальгетической активностью при применении в дозе 2.5 мг/кг. Исследуемое соединение в этой дозе снижало болевую реакцию на 66%. В этой же дозе препарат сравнения фломизоиковая кислота **310** снижает болевую реакцию животных на 75%. Гликозиды фломизоиковой кислоты **383** и **386** имели тенденцию к снижению болевой реакции, но их активность была не достоверной.

Исследование анальгетической активности на модели термической боли.

Эксперимент проводили на беспородных мышах-самцах массой 22-25 г. Экспериментальные группы были сформированы по 8 животных в каждой. Животных помещали на нагретую до 54°C металлическую платформу и регистрировали время до облизывания задней лапы или подпрыгивания. Как видно, соединения **383** и **385** достоверно увеличивали время нахождения животных на горячей пластине. Соединения уменьшали болевую реакцию на 38 и 32% соответственно. Фломизоиковая кислота **310** и гликозид **386** не увеличивали время нахождения животных на горячей пластине. В дозе 2.5 мг/кг активность соединения **385** сравнима с эффектом фломизоиковой кислоты **310** и препарата сравнения диклофенака натрия взятого в дозе 10 мг/кг.

Таким образом, соединение **383** так же, как и диклофенак натрия, блокируют развитие болевого эффекта на модели химического раздражения и проявляют высокую селективную анальгетическую активность.

Цитотоксическая активность

Культуры клеток. Для определения цитотоксичности исследуемых соединений использовали линии опухолевых клеток человека U-937 (клетки моноцитов человека), МТ-4 (Т-клеточной лейкемии), клетки меланомы MEL8 и MDA-MB-231 (рак молочной железы с низким уровнем экспрессии HER-2), BT-474 (рак молочной железы с высокой экспрессией HER-2) и DU-145 и LNCAP (рак простаты), клеточных линий глиомы (T-98G, U-87 и SNB-19). Клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота, 2 ммоль/л *L*-глутамина, 80 мкг/мл гентамицина и 30 мг/мл линкомицина, при температуре 37°C в атмосфере 5%-ного CO₂ в инкубаторе. Исследуемые вещества растворяли в DMSO и добавляли к клеточной культуре в необходимых концентрациях. Использовали по 3 лунки на каждую концентрацию: 0.1, 1, 10 и 100 мкг/мл. Клетки, инкубируемые без добавления исследуемых соединений, использовались в качестве контроля. Клетки культивировали 72 часа. Водный раствор МТТ-реагента [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромида] (5 мг/мл) профильтровывали через 0.22 мкм фильтр («Flow laboratories», Англия), добавляли в каждую исследуемую культуру в соотношении 1:10 к ее объему, смесь инкубировали 3 – 4 часа при температуре 37°C в CO₂ инкубаторе. По окончании инкубации супернатант осторожно удаляли, затем в каждую анализируемую лунку добавляли по 100 мкл ДМСО. Осадок ресуспендировали и 30 мин инкубировали в темноте при комнатной температуре до полного растворения кристаллов формазана.

Оптическую плотность (OD) образцов измеряли на мультилуночном спектрофотометре BioRad 680 (США) при длине волны равной 490 нм. Процент ингибирования роста клеток определяли по формуле $100 - (\text{среднее значение OD в опыте} / \text{среднее значение OD в контроле}) \times 100$. Полученное значение для контрольного триплета (первые три лунки без добавления соединений, параллельных для каждого исследуемого экспериментального агента) принималось за 100%. Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего для каждой концентрации анализируемого соединения. По результатам строили диаграмму зависимости жизнеспособности клеток, выраженную в % от концентрации исследуемого цитотоксического вещества, определяли дозу, на 50% ингибирующую жизнеспособность клеток (CCID₅₀), а также стандартную ошибку (SE) показателя CCID₅₀. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel-2007, STATISTICA 6.0, GraphPad Prism 5.0

Результаты представлены как среднее значение \pm отклонение от среднего. Для оценки достоверности различий (p) использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты экспериментов представлены в виде среднего значения данных, полученных из 3-х независимых повторов экспериментов в таблицах 6 и 7.