

На правах рукописи



Громова Мария Александровна

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
ИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИЙ
КАТАЛИТИЧЕСКОГО АМИНИРОВАНИЯ, ЦИКЛОИЗОМЕРИЗАЦИИ
И 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ**

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2018

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шульц Эльвира Эдуардовна
заведующая лабораторией медицинской химии,
ФГБУН Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
г. Новосибирск

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Глушков Владимир Александрович
старший научный сотрудник,
Институт технической химии УрО РАН -
филиал ФГБУН Пермского федерального
исследовательского центра УрО РАН, г. Пермь

кандидат химических наук
Приходько Сергей Александрович
старший научный сотрудник,
ФГБУН Институт катализа
им. Г.К. Борескова СО РАН, г. Новосибирск

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа –
обособленное структурное подразделение
ФГБНУ Уфимского федерального
исследовательского центра РАН, г. Уфа

Защита состоится «21» сентября 2018 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект Акад. Лаврентьева, 9.

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

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

Автореферат разослан « 6 » июля 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Трициклические дитерпеноиды пимарового ряда – пимаровая и изопимаровая кислоты – широко представлены в природе, прежде всего в живицах хвойных растений. Большой объем исследований выполнен в направлении установления структуры указанных метаболитов, а также по их использованию в синтезе некоторых биологически активных соединений, в том числе медицинского назначения – тетрациклических терпенов, аналогов стероидов и карденолидов.

Новый импульс развитию химии пимарановых дитерпеноидов могут дать полученные в последнее десятилетие данные об активности этих соединений в качестве таргетных модуляторов ионных каналов. Имеющиеся к настоящему времени сведения по взаимосвязи структура-активность весьма ограничены, относятся в основном к природным пимаранам, и включают данные по влиянию конфигурации заместителей при атоме С-13, а также гидроксильных групп в различных положениях трициклического остова и 1,10-циклопропильного заместителя. Наблюдаемый в последнее время интерес к использованию пимаранов и *энт*-пимаранов в качестве объектов синтетических трансформаций привел к созданию некоторых перспективных противовоспалительных и противоопухолевых агентов. В частности, в результате модификации акантоиной кислоты по карбоксильной функции создан противовоспалительный агент нового структурного типа, селективный ингибитор циклооксигеназы СОХ-2. Основное внимание уделяется синтезу азотсодержащих производных пимаровых дитерпеноидов, при этом каталитические методы модификации структуры, обеспечивающие проведение направленных превращений (введение фармакофорных групп в мягких условиях), используются весьма ограничено. В связи с этим разработка селективных методов модификации структуры доступного трициклического дитерпеноида – изопимаровой кислоты и его производного 14 α -гидроксидигидроизопимарата – с введением азотистых и гетероциклических заместителей посредством применения на ключевой стадии катализируемых соединениями переходных металлов реакций аминирования, Вакер-окисления, 1,3-диполярного циклоприсоединения, кросс-сочетания–циклизации представляет важную и актуальную задачу.

Степень разработанности темы. Результаты изучения биологической активности трициклических дитерпеноидов обуславливают интерес исследователей к разработке методов селективных превращений указанных метаболитов. К настоящему времени осуществлены разнообразные превращения пимарановых дитерпеноидов с использованием методов классической органической химии (реакции окисления, гидроборирования, гидрирования, модификации по карбоксильной группе). Каталитические превращения дитерпеноидов пимаранового ряда в условиях металлокомплексного катализа ограничены единичными примерами. Реакции каталитического аминирования, циклоизомеризации, кросс-сочетания, 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием производных изопимаровой кислоты ранее не изучались.

Цель диссертационного исследования: разработка селективных каталитических методов модификации метилизопимарата, N-пропаргиламида изоимаровой кислоты и метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизоимарата; синтез на их основе новых типов азотсодержащих и гетероциклических производных трициклических дитерпеноидов.

Основные задачи данного исследования.

1. Исследование прямого каталитического аминирования метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизоимаровой кислоты производными анилина, бензолсульфамидом и *трет*-бутилкарбаматом. Получение данных о влиянии природы нуклеофила на выход и состав продуктов реакции.

2. Поиск условий селективного окисления метилового эфира изоимаровой кислоты до метил 15-оксо-15,16-дигидроизоимарата и разработка способов синтеза на его основе 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаранов, а также β -карболинов, содержащих фрагменты трициклического дитерпеноида.

3. Получение N-пропаргиламида изоимаровой кислоты и изучение условий его циклоизомеризации в соответствующий терпеноидный оксазол.

4. Разработка способов получения гибридных соединений, содержащих фрагменты 18-нордитерпеноида и различных аминокислот, соединенных оксазольным или 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольным линкером.

5. Синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксамидов изоимаровой кислоты и исследование реакции кросс-сочетания–циклизации с различными арил(гетарил)галогенидами; получение данных о влиянии заместителей в арилгалогенидах и условий реакции на строение и выход продуктов.

6. Анализ данных биологических испытаний синтезированных производных трициклических дитерпеноидов.

Научная новизна. Проведено исследование реакции каталитического аминирования метилового эфира 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизоимаровой кислоты анилинами, *трет*-бутилкарбаматом и бензолсульфамидом. Показано, что реакции в присутствии соединений золота протекают с образованием 7 α -, 7 β -амино-15,16-дигидросандаракопимаровой и 14-амино-15,16-дигидроизоимаровой кислот. Выявлены закономерности влияния природы нуклеофила на выход и состав продуктов. Предложены условия получения продуктов аминирования с высоким выходом и селективностью.

Изучены условия окисления метилизопимарата до метил 15-оксо-15,16-дигидроизоимарата; на основе последнего разработаны одnoreакторные методы синтеза 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаранов, а также β -карболинов, содержащих дитерпеновый заместитель.

Разработан one-pot двухстадийный метод синтеза оптически активного 5-метилен-4,5-дигидрооксазола; предложены условия его селективного бромирования. На основе терпеноидных 5-(бромметил)- и 5-(азидометил)оксазолов получен обширный ряд ранее неизвестных соединений, содержащих изопимарадиеновый и аминокислотный фрагменты, соединённые оксазольным или 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольным линкером.

Предложены условия получения дитерпеноидного N-(2,3-бутадиенил)карбоксамидов из N-пропаргиламида изоимаровой кислоты. Pd-Катализируемая реакция кросс-сочетания и циклизации N-(2,3-бутадиенил)карбоксамидов изоимаровой кислоты с различными

арил(гетарил)галогенидами представляет эффективный метод получения 5-[1-(арил)винил]-4,5-дигидрооксазолов с терпеноидным заместителем. Реакции нового аллена с 2-иоданилином, 2-иодфенолом и 2-иодбензойной кислотой протекают хемоселективно с образованием продуктов циклизации с участием заместителя в ароматическом цикле.

Теоретическая и практическая значимость. Выявленные закономерности реакций прямого алильного аминирования метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата азотсодержащими нуклеофилами открывают новые возможности селективной модификации пимаранового остова. Полученный комплекс новых экспериментальных данных по превращениям N-(бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты дополняет теоретические представления о реакционной способности функционализированных алленов во взаимодействии с арилгалогенидами.

Разработаны оригинальные методики синтеза 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты, 5-(бромметил)оксазола и 5-(азидометил)оксазола, содержащих терпеноидный заместитель в положении С-2. Широкое варьирование заместителей в субстратах и реагентах привело к созданию рядов ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН и медицинского факультета НГУ первичного тестирования цитотоксичности производных изопимаровой кислоты, содержащих гетероциклические заместители в положении С-4 или С-15,16, в отношении опухолевых клеток человека выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, основанные на реакциях кросс-сочетания, 1,3-диполярного циклоприсоединения, аминирования, катализируемые соединениями переходных металлов. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, ИК, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА.

Положения, выносимые на защиту:

- оценка реакционной способности метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата в реакции прямого каталитического аминирования различными нуклеофилами;
- селективный метод синтеза 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата;
- одnoreакторный метод синтеза 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов, включающий образование α -иодкетона, окисление до кетоальдегида, его конденсацию с аминокислотами и циклизацию;
- синтез β -карболинов, содержащих дитерпеноидный фрагмент, реакцией Пикте-Шпенглера генерируемого *in situ* кетоальдегида с производными триптамина;
- одnoreакторный двухстадийный способ синтеза оптически активного 5-метилена-4,5-дигидрооксазола;

- синтез дитерпеноидного 5-азидометилосазола и Cu-катализируемые реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными ацетиленами, в том числе синтезированными из эфиров аминокислот;
- синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксиамида из N-пропаргиламида изопимаровой кислоты и его реакции кросс-сочетания–циклизации с различными арил(гетарил)галогенидами в присутствии соединений палладия;
- анализ строения полученных веществ на основе данных ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов, масс-спектрометрии и метода PCA.

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, УФ-спектроскопии (в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C COLOC, ^1H - ^{13}C HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения. Методом PCA изучены молекулярные структуры 12 новых производных изопимаровой кислоты.

Апробация работы. Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения" (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 "Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов"), при поддержке грантов РФФИ (№ 14-03-00822, 18-13-00361), грантов РФФИ (№ 15-03-06546 А, 16-53-44027, 18-03-01012, р_мол_а 17-43-543235), и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2625.2014.3).

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 14 сообщений в виде тезисов докладов.

Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Автор принимал участие в разработке плана исследования, им осуществлены все химические эксперименты, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа и испытаниям; обработке и обсуждении полученных данных. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял доклады по теме диссертации.

Структура диссертации. Работа изложена на 250 страницах машинописного текста, содержит 93 схемы, 10 рисунков, 10 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (240 литературных источников) и 4 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во “**Введении**” обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Глава 1 “**Литературный обзор**” включает обобщение литературных данных по биологической активности пимаранов, выделенных из растений, и данных по химической модификации ряда доступных метаболитов, прежде всего пимаровой и изопимаровой кислот. В главе 2 “**Обсуждение результатов**” представлены результаты выполненного исследования и анализ строения новых веществ. Глава 3 “**Экспериментальная часть**” содержит методики синтеза производных изопимаровой кислоты и условия проведения физико-химических исследований. **Приложение** содержит данные РСА 12 новых соединений, биологических испытаний и спектров ЯМР ^{13}C полученных веществ.

Объектами исследования являются изопимаровая кислота (1), метиловый эфир изопимаровой кислоты (2) и метил 14 α -гидроксидигидроизопимарат (3).

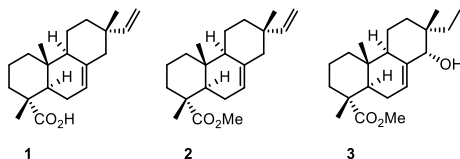
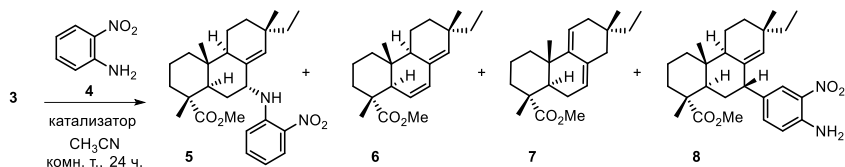


Рисунок 1. Объекты исследования

1. Каталитическое аминирование метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты и его производных

Задачей данной части работы является синтез аминопроизводных терпеноида реакцией 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата **3** с различными анилинами, бензолсульфамидом и *трет*-бутилкарбаматом.

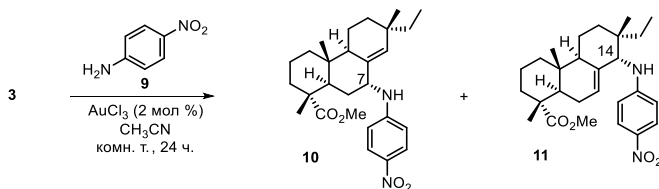
Прямое аминирование 2-нитроанилином (**4**) проводили в присутствии AuCl₃, *p*-толуолсульфокислоты и VF₃•Et₂O в ацетонитриле при комнатной температуре. Установлено, что реакция спирта **3** с 2-нитроанилином **4** в присутствии AuCl₃ (2 моль %) приводит к образованию метилового эфира 7 α -(2-нитрофенил)амин-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**5**) с выходом 90% (таблица 1, пример 1); в присутствии *p*-толуолсульфокислоты образуются соединения **5** (выход 24%), изопимара-6,8(14)-диен (**6**) (24%), изопимара-7,9(11)-диен (**7**) (2%) и метиловый эфир 7 α -(4-амино-3-нитрофенил)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**8**) (8%). Преобладание побочных процессов наблюдается и при использовании в качестве катализатора VF₃•Et₂O.

Таблица 1. Каталитическое аминирование изоимарата **3** 2-нитроанилином **4**

№	Катализатор	Продукты, выход			
		6 , %	7 , %	8 , %	9 , %
1	AuCl ₃	90	2	-	-
2	TsOH	24	24	2	8
3	BF ₃ •OEt ₂	-	28	6	23

В реакции аллильного спирта **3** с 4-нитроанилином (**9**) (условия 1) получены продукты аминирования по атомам углерода C-7 (**10**) и C-14 (**11**) с выходами 74% и 19% соответственно (схема 2).

Схема 2



Результаты реакции **3** с замещенным анилином (**12**), включающие варьирование состава каталитической системы и растворителя, приведены в таблице 2. Аминирование спирта **3** 3-нитроанилином **12** в присутствии AuCl₃ (2 моль %) протекает с образованием 7 α -продукта (**13**), также выделены его 7 β -изомер (**14**), продукт C-14-аминирования (**16**) и аллильный спирт (**15**) (схема 3). При увеличении количества хлорида золота до 6% суммарный выход продуктов аминирования **13**, **14** и **16** составил 85% (примеры 1 и 2). Практически аналогичные результаты получены при проведении реакции в присутствии AuCl₃-AgOTf (соотношение 1:3, пример 3). Полная конверсия и более высокие выходы продуктов аминирования **13**, **14** и **16** получены при проведении реакции в нитрометане. В присутствии трифлата серебра (I) продукты аминирования **13**, **14** и **16** получены с общим выходом 68% (пример 5), а в присутствии AgBF₄ реакция протекает с низкой конверсией аллильного спирта, но с более высокой селективностью относительно AgOTf (примеры 5 и 6).

PPh₃AuCl Каталитически не активен в реакции спирта **3** с 3-нитроанилином **12**, но использование его с солями серебра (AuClPPh₃-AgOTf и AuClPPh₃-AgBF₄) дает

продукты аминирования со средними выходами при невысокой конверсии (примеры 7 и 8). Более высокий выход получен при использовании AuClPPh₃-AgOTf (соотношение 1:3) (пример 9). При этом следует отметить снижение стереоселективности реакции образования 7α-аминопроизводного по сравнению с использованием системы AuCl₃-AgOTf (примеры 3 и 4).

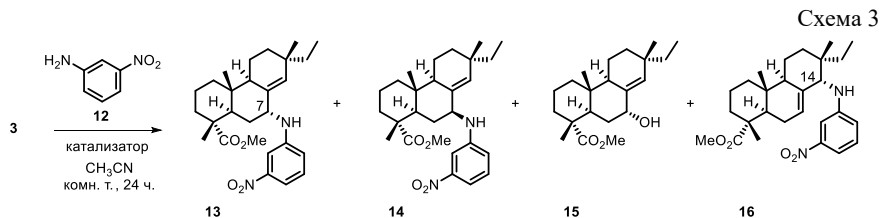


Таблица 2. Каталитическое аминирование изопимарата **3** с 4-нитроанилином **12**

№	Катализатор (моль-%)	Выход [%] ^[a]				Конверсия [%]
		13	14	15	16	
1	AuCl ₃ (2)	24	6	14	13	76
2	AuCl ₃ (6)	52	11	5	22	92
3	AuCl ₃ (2)-AgOTf (6)	51	8	9	18	92
4 ^[b]	AuCl ₃ (2)-AgOTf (6)	63	9	0	19	100
5	AgOTf (6)	45	7	13	16	87
6	AgBF ₄ (4)	34	4	8	12	62
7	[PPh ₃ AuCl] (2)-AgBF ₄ (4)	38	8	14	15	77
8	[PPh ₃ AuCl] (2)-AgOTf (2)	32	5	15	12	80
9	[PPh ₃ AuCl] (2)-AgOTf (6)	41	9	6	16	96

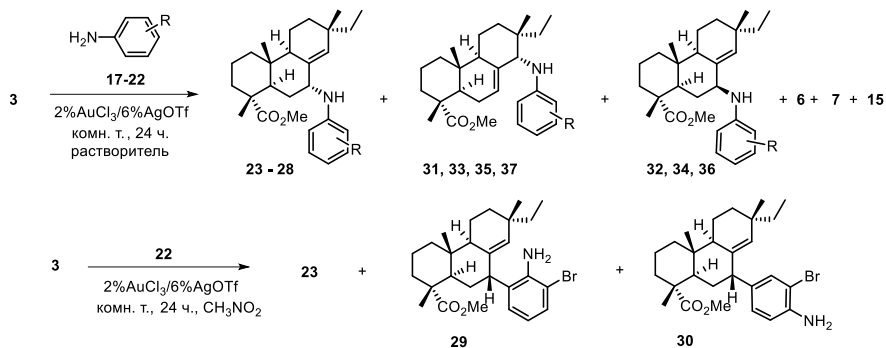
^[a] Изолированный выход; ^[b] Реакцию проводили в CH₃NO₂

Аминирование 14α-гидроксидигидроизопимарата **3** анилинами (**17**)-(22) проводили в условиях катализа системой AuCl₃-AgOTf (1:3) в нитрометане или ацетонитриле (таблица 3). В качестве основного продукта получены производные 7α-[(арил)амино]-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**23**)-(28) с выходами 48-81%. Реакция аллилового спирта **3** с 2-броманилином **17** в нитрометане помимо соединения **23** приводит к продуктам арилирования (**29**) и (**30**) (пример 1). В ацетонитриле реакция протекала менее селективно; продукты аминирования **23**, (**31**) и (**32**) получены с выходами 39%, 19% и 16% соответственно (пример 2). Реакции аллильного спирта **3** с *o,p*-дизамещенными нитроанилинами (**18**) и (**19**) протекают регио- и стереоселективно с образованием соответствующих 7α-анилинзамещенных производных (примеры 3 и 4).

При взаимодействии соединения **3** с 3-замещенным анилином (**20**) в нитрометане получены продукты 7α- (**26**), 14α- (**34**) и 7β-аминирования (**33**) с общим выходом 81%

(пример 5). Более высокая селективность при сравнимом общем выходе продуктов наблюдается в реакциях с *p*-замещенными анилинами (**21**), (**22**) (пример 6, 7).

Схема 4



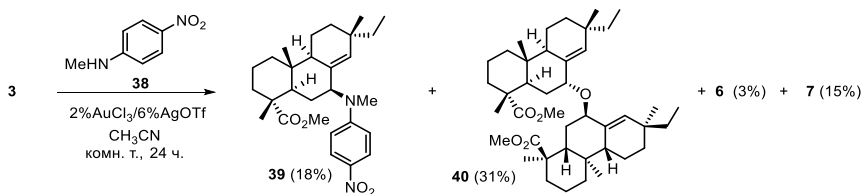
R = 2-Br (**17**, **23**, **31**, **32**); 2-Cl-4-NO₂ (**18**, **24**); 2-NO₂-4-OMe (**19**, **25**); 3-CF₃ (**20**, **26**, **33**, **34**), 4-CF₃ (**21**, **27**, **35**, **36**); 4-C(O)CH₃ (**22**, **28**, **37**).

Таблица 3. Прямое аллильное аминирование спирта **3** анилинами **17-22** в присутствии AuCl₃(2%) и AgOTf (6%)

№	Анилин	Растворитель	Продукты (выход %)
1	17	CH ₃ NO ₂	23 (53); 29 (10); 30 (6)
2	17	CH ₃ CN	23 (39); 31 (19); 32 (16); 15 (13); 6 (2); 7 (1)
3	18	CH ₃ CN	24 (52); 7 (14)
4	19	CH ₃ CN	25 (81); 6 (5); 7 (3)
5	20	CH ₃ NO ₂	26 (48); 33 (20); 34 (13); 6 (2); 7 (2)
6	21	CH ₃ CN	27 (70); 35 (14); 36 (7); 15 (6)
7	22	CH ₃ NO ₂	28 (67); 37 (11)

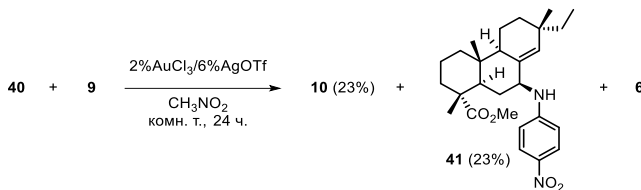
В реакции аллильного спирта **3** с *N*-метил-4-нитроанилином (**38**) наблюдалась необычная стереоселективность: образовывался исключительно продукт γ -аминирования (**39**) (выход 18%) (схема 5). Дополнительно из реакционной смеси, помимо диенов **6** (выход 3%) и **7** (выход 15%), также был выделен бисдидерпеноид (**40**) с выходом 31%.

Схема 5



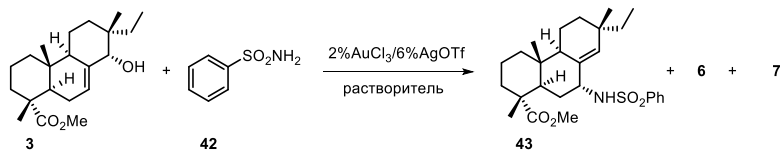
Возможно, 7β-продукт образуется в результате взаимодействия N-метил-4-нитроанилина **38** с эфиром **40**, активность которого показана в реакции с 4-нитроанилином **9** в присутствии AuCl₃-AgOTf; в отличие от ранее проведенного взаимодействия аллильного спирта **3** с анилином **9** кроме 7α-аминопродукта **10** образуется так же и его 7β-изомер (**41**).

Схема 6



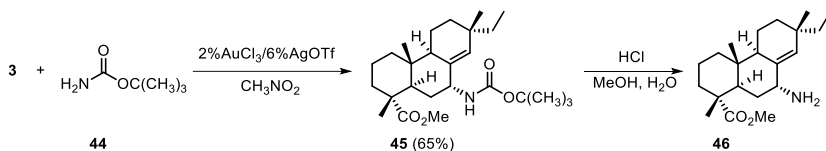
В реакции 14α-гидроксидигидроизопимарата **3** с бензолсульфамидом (**42**) наблюдается значительное влияние полярности растворителя на состав и выход продуктов. При проведении взаимодействия в ацетонитриле получали эфир 7α-бензолсульфамид-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**43**) с выходом 41% и диены **6** и **7** с общим выходом 18% (схема 7). В нитрометане в качестве основного продукта реакции выделили диен **6** (31%), а также диен **7** (3%).

Схема 7



Взаимодействие спирта **3** с *трет*-бутилкарбаматом (**44**) в нитрометане протекало исключительно с образованием соединения (**45**) (схема 8). Гидролиз соединения **45** приводит к первичному амину (**46**).

Схема 8

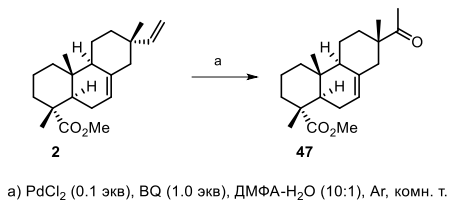


Таким образом, нами исследовано каталитическое аминирование метилового эфира 14α-гидрокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты анилинами, *трет*-бутилкарбаматом и бензолсульфамидом. Показано, что стереохимический результат реакции значительно зависит от природы нуклеофила. Варьирование состава каталитической системы Au(I), Au(III), добавки солей серебра и растворителя позволяет синтезировать 7α-аминозамещенные производные изопимаровой кислоты с высокими выходами.

2. Синтез 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов

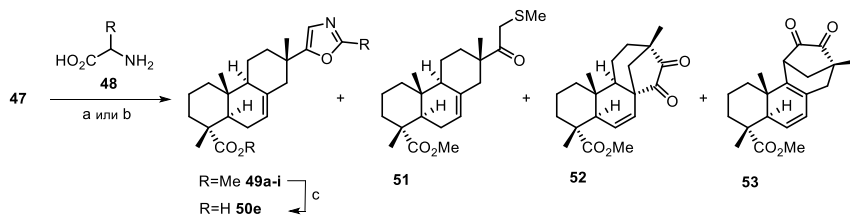
Нами показана возможность введения оксазольного цикла в положение С-13 изопимаранового дитерпеноида. Ключевое соединение – метиловый эфир 15-оксо-15,16-дигидроизопимаровой кислоты (**47**) – получено Вакер-окислением метилизопимарата **2** в присутствии системы PdCl₂-бензохинон в водном ДМФА, выход продукта составил 94%.

Схема 9



Последующее превращение 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата **47** включает иодирование кетона **47**, окисление α-иодкетона по Корнблему с образованием 16-оксоальдегида, реакцию последнего с α-аминокислотами (**48a-i**), циклизацию и декарбоксилирование. В результате one-pot синтеза получили метил 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимараты (**49a-i**). Помимо целевых продуктов **49** реакция также протекает с образованием метил 15-оксо-16-метилтио-15,16-дигидроизопимарата (**51**) и дикетонов (**52**), (**53**). Высокие выходы 1,3-оксазолов **49b,c,d** (53-60%) наблюдаются при взаимодействии кетоальдегида с соединениями **48b**, **48c** и **48d** (таблица 4). Использование системы I₂-CuO увеличивает выход α-иодкетона в реакции соединения **47** с аминокислотами **48e,f** (примеры 6 и 8). Метиловый эфир **49e** гидролизovali до соответствующей кислоты (**50e**) в водном метаноле в присутствии KOH (выход 60%).

Схема 10



а: I₂ (2 экв), ДМСО, 110°C, затем **48**; б: I₂ (2 экв), CuO (1 экв), ДМСО, 110°C, затем **48**;

с: KOH, MeOH-H₂O, 25°C, **50e** (60%).

Таблица 4. Взаимодействие кетона **47** с аминокислотами

№	R	Время реакции, ч	Выходы (%)				Конверсия
			49	51	52	53	
1	H (a)	1	30	2	-	3	98%
2	Me (b)	2	53	4	-	-	90%
3	Et (c)	2	60	6	-	-	90%
4	CH(Me) ₂ (d)	1	60	3	-	-	91%
5	CH ₂ CH(Me) ₂ (e)	1	32	7	4	6	88%
6*	CH ₂ CH(Me) ₂ (e)	1	60	3	4	-	95%
7	C ₄ H ₉ (f)	1	21	-	3	9	80%
8*	C ₄ H ₉ (f)	1	59	1	1	-	98%
9	C(OH)HMe (g)	1	35	4	6	8	96%
10	CH ₂ Ph (h)	1	34	6	-	-	88%
11	C ₂ H ₄ SMe (i)	2	32	2	8	4	92%

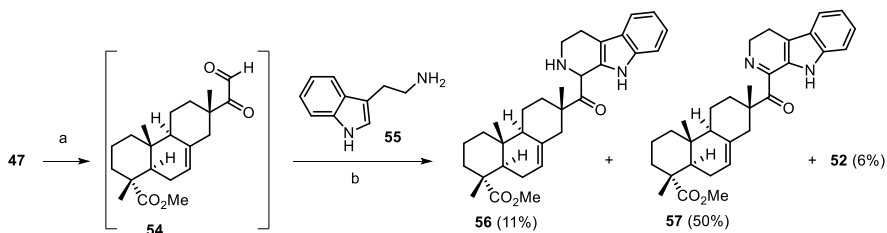
* -реакции в условиях (b).

Таким образом, предложен селективный метод окисления метилизопимарата до метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата. Разработан one-pot метод синтеза производных трициклических дитерпеноидов нового типа, содержащих 1,3-оксазольный заместитель в положении С-13, включающий иодирование метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, окисление по Корнблему и реакцию с α-аминокислотами в системах ДМСО-I₂ и ДМСО-I₂-CuO.

3. Синтез β-карболинов дитерпенового ряда

Синтез дитерпеноидных β-карболинов основан на реакции Пикте-Шпенглера 16-оксоальдегида (**54**), полученного *in situ* в результате окисления 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата **47**, с триптаминами. Терпеноидные тетрагидрокарболин (**57**) и дигидрокарболин (**56**) образуются с хорошим суммарным выходом при проведении реакции кетоальдегида **54** в условиях катализа трифторуксусной кислотой (схема 11).

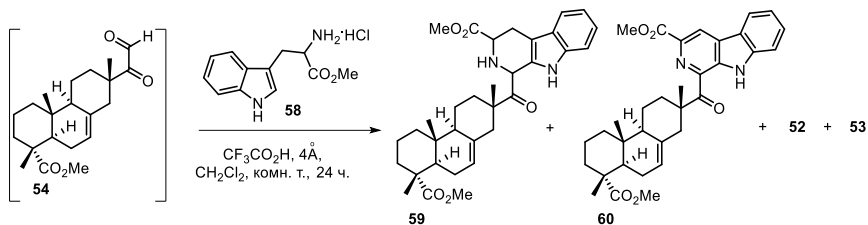
Схема 11



a: I₂ (1 экв), ДМСО, 110°C; b: CF₃CO₂H, 4Å, CH₂Cl₂, комн. т., 24 ч.

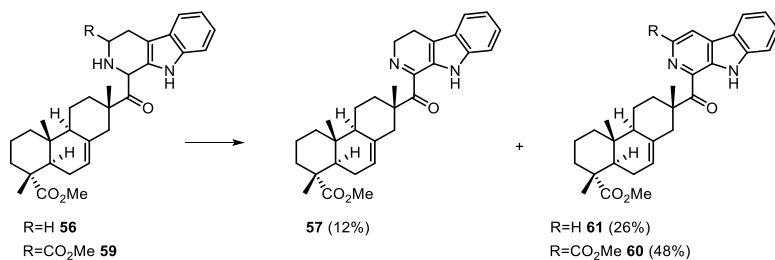
При взаимодействии 16-оксоальдегида **54** с гидрохлоридом метилового эфира триптофана (**58**) образуются 3,4-дигидро-β-карболин (**59**) (выход 35%), 9H-пиридо[3,4-b]индол (**60**) (выход 20%) и diketоны **52** и **53** в следовых количествах.

Схема 12



Тетрагидро-β-карболины **56** и **59** не устойчивы на воздухе при комнатной температуре. Обработкой Al_2O_3 в хлороформе получали соответствующие терпеноидный дигидрокарболин (из **56**) и β-карболины (**61**, **60** (из **56** и **59**)) (схема 13).

Схема 13



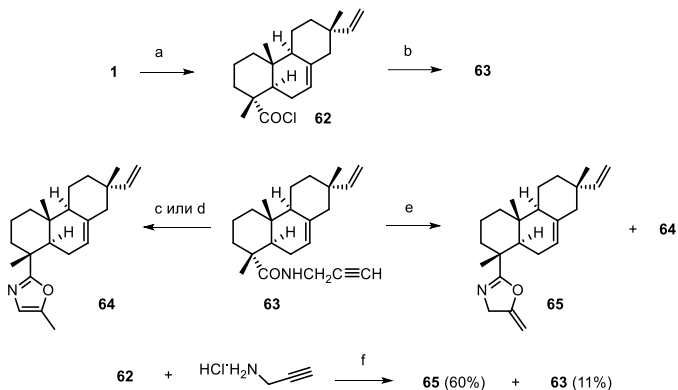
Таким образом, нами показана возможность получения гибридных структур, содержащих фрагменты трициклического дитерпеноида и β-карболинового алкалоида на примере реакций 15-оксодигидроизоимарата с триптамином и метиловым эфиром триптофана.

4. Синтез и химические превращения дитерпеноидного 5-метил-4,5-дигидрооксазола

Конденсация хлорангидрида изоимаровой кислоты (**62**) с гидрохлоридом пропаргиламина приводила к N-пропаргилкарбоксамиду изоимаровой кислоты (выход 75%) (схема 14). Нами найдено, что при обработке пропаргиламида (**63**) действием AuCl_3 в качестве основного продукта образуется 5-метилоксазол (**64**) (выход 62%). Циклоизомеризация **63** в присутствии ZnI_2 приводила к образованию равноэквивалентной смеси соединений **64** и (**65**) с общим выходом 25%. Кипячение N-пропаргиламида **63** в диоксане в присутствии CuI и ди-изопропиламина приводило к оксазолу **64** с выходом 23%. Однореакторная процедура превращения хлорангидрида изоимаровой кислоты в присутствии пропаргиламина и кислоты

Льюиса (последовательное добавление ZnI_2) позволила выделить соединение **65** с выходом 60% и таким образом предложена в качестве удобного способа получения терпеноидного 5-метиленоксазолина **65**.

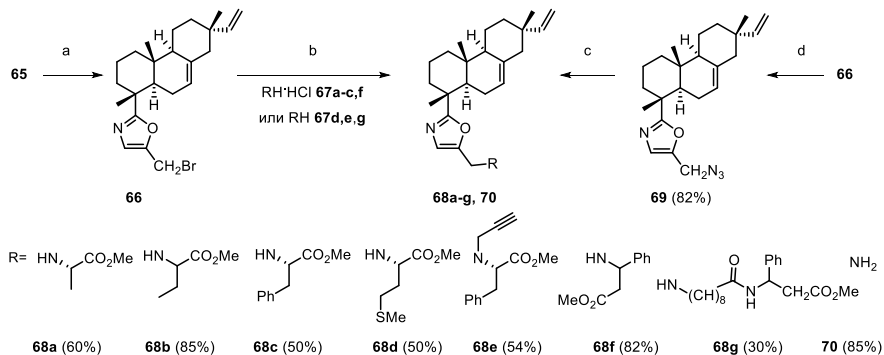
Схема 14



a: $(COCl)_2$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$; b: $HCl \cdot NH_2CH_2C \equiv CH$, Et_3N , CH_2Cl_2 , комн. т.; c: $AuCl_3$ (2 моль %), CH_3CN , комн. т., 24 ч.; d: CuI , $i-Pr_2NH$, 1,4-диоксан, $100^\circ C$, 10 ч.; e: ZnI_2 (1 экв), CH_2Cl_2 , комн. т., 24 ч.; f: Et_3N (2 экв), ZnI_2 (2 экв), CH_2Cl_2 , комн. т., 48 ч.

Бромирование 5-метилен-4,5-дигидрооксазола **65** бромом в присутствии 2,4,6-коллиндина протекает селективно с образованием соответствующего 5-(бромметил)оксазола (**66**), который легко реагирует с метиловыми эфирами α -аминокислот (**67a-f**) и пептидом (**67g**), давая соответствующие 2,5-дизамещенные оксазолы (**68a-g**) (схема15). Реакцией бромида **66** с азидом натрия получали 5-(азидометил)оксазол (**69**), восстановление которого приводило к амину (**70**).

Схема 15

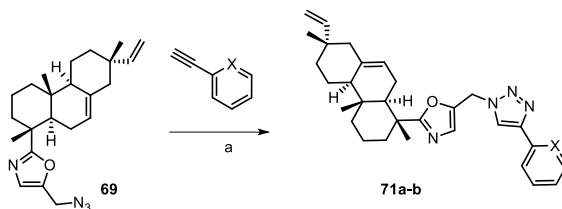


a: Br_2 , 2,4,6-коллиндин, $CHCl_3$, комн. т.; b: K_2CO_3 , ДМФА, комн. т.; c: $LiAlH_4$, ТГФ, $0^\circ C$; d: NaN_3 , ДМФА.

5. Синтез дитерпеноидов с оксазолинметилтриазольными фрагментами в положении С-4

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азида **69** с фенилацетиленом и 2-этилпиридином проводили в среде хлористый метилен-вода (20:1) в присутствии медного купороса и аскорбата натрия (схема 16). Выход 5-[4-*R*-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазолов (**71a**) и (**71b**) составил 90 и 54% соответственно.

Схема 16

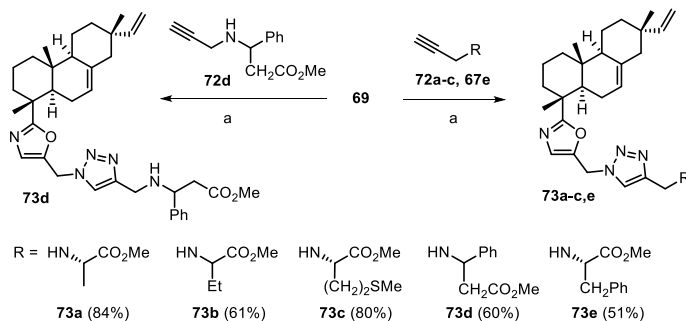


X=CH: **71a**; N: **71b**.

a: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C.

Нами осуществлен синтез гибридных соединений, содержащих фрагменты изопимарадиена и эфиров аминокислот, соединенных 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазолиновым линкером. Взаимодействие *N*-пропаргилзамещенных метиловых эфиров аминокислот (**72a-d**, **67e**) с 5-(азидометил)оксазолом **69** в вышеобозначенных условиях протекало селективно с образованием соответствующих 1,2,3-триазолов (**73a-e**), содержащих фрагменты дитерпеноида и различных аминокислот в положениях С-1 и С-4 соответственно (выход 51-82%) (схема 17).

Схема 17

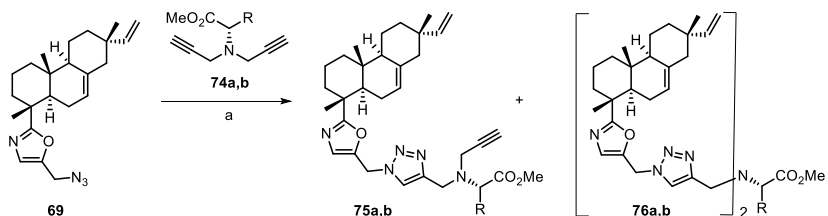


a: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C.

N-Бис(пропаргил)замещенные метиловые эфиры аминокислот (**74a,b**) оказались удобными реагентами в синтезе несимметричных бис-1,2,3-триазолов. Использование данных диалкинов в синтезе гетероциклических ансамблей на основе изопимаровой кислоты включало проведение CuAAC-реакции 5-азидометилкоксазола **69** с 2-

[ди(проп-2-ин-1-ил)амино] метиловыми эфирами аминокислот **74a,b** (схема 18). Показана возможность управления соотношением продуктов моно- (**75b**) и бис-1,2,3-триазолов (**76b**) варьированием концентрации исходных веществ.

Схема 18



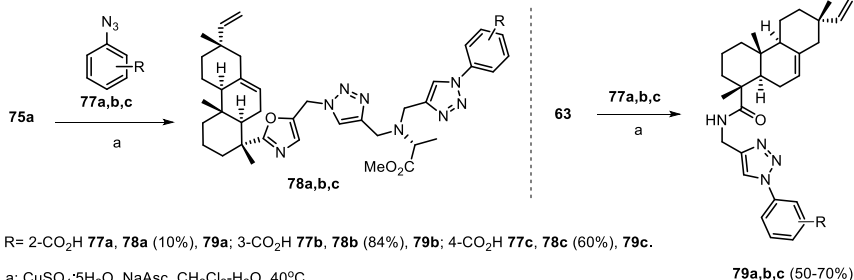
a: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, CH_2Cl_2 - H_2O , 40°C.

R=Me **74a**, **75a**, **76a**; R=CH₂Ph **74b**, **75b**, **76b**

Концентрация	75a	76a	75b	76b
0.1 M	50%	48%	63%	–
0.3 M	30%	53%	8%	60%

Соединение **75a** вводили в CuAAC-реакцию с азидобензойными кислотами (**77a-c**) (схема 19). В результате выделяли соединения (**78a-c**) (выход 10-84%). Для изучения взаимосвязи структура-активность синтезированы соединения (**79a-c**), в которых фрагменты 1-(1,2,3-триазол)-бензойной кислоты и дитерпеноидный остов соединены метиламидным линкером (схема 19).

Схема 19

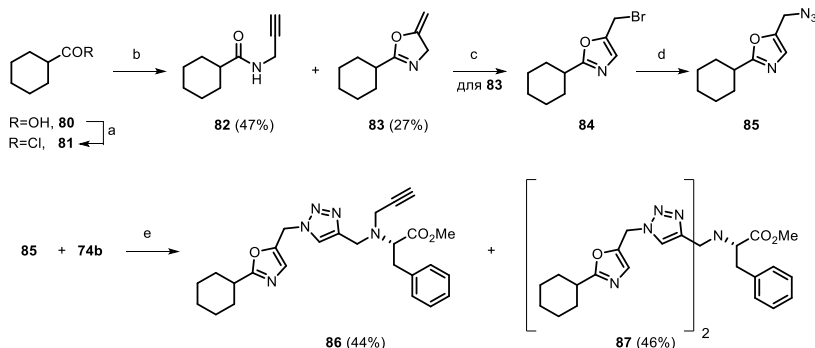


R= 2-CO₂H **77a**, **78a** (10%), **79a**; 3-CO₂H **77b**, **78b** (84%), **79b**; 4-CO₂H **77c**, **78c** (60%), **79c**.

a: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, CH_2Cl_2 - H_2O , 40°C.

79a,b,c (50-70%)

Дополнительно для выявления влияния терпенового фрагмента на цитотоксичность синтезированы аналоги соединений **75b** и **76b** с циклогексановым заместителем согласно ранее предложенной методике.

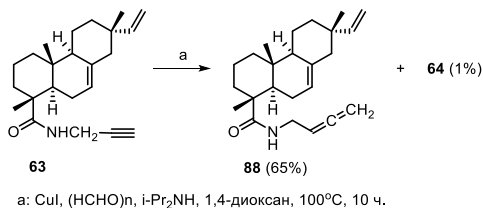


a: $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 0°C ; b: $\text{HCl}\cdot\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, CH_2Cl_2 , Et_3N , ZnI_2 (2 экв), комн. т., 24 ч.; c: Br_2 , 2,4,6-коллидин, CHCl_3 , комн. т.; d: NaN_3 , ДМФА, комн. т.; e: $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C .

Таким образом, предложены эффективные и практичные способы получения гибридных соединений, содержащих дитерпеновый остов и фрагменты различных аминокислот, соединенных оксазольным, 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольным линкерами или метиленсвязанными 1,3-оксазольными и 1,2,3-триазольными циклами с фрагментами бензойной кислоты.

6. Синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксиамида изопимаровой кислоты и получение гетероциклических производных дитерпеноидов на его основе

Доступное производное изопимаровой кислоты – N-пропаргилзамещенный амид **63** – использован нами в синтезе соответствующего дитерпенового аллена – N-(2,3-бутадиенил)карбоксиамида (**88**) (схема 21).



Реакцию кросс-сочетания–циклизации N-(2,3-бутадиенил)карбоксиамида **88** с 4-иодбензонитрилом (**89a**) или 1-иодбензотрифторидом (**89b**) проводили в ДМФА в присутствии $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ и K_2CO_3 . Соединения (**90a,b**) выделили с выходами 87% и 60% в виде смеси диастереомеров (1:1) (таблица 5). Реакцию аллена **88** с (**89c-f**) проводили в присутствии Cs_2CO_3 в качестве основания. Выход целевых 5-(1-арилвинил)-4,5-дигидрооксазолов (**90c-f**) составил 50-77% (примеры 3-6). При проведении реакции терпеноида **88** с бромбензоатом (**89g**) в ацетонитриле выход

продукта (**90g**) составил 61% (пример 8). Высокий выход соединения (**90h**) получен при использовании системы растворителей MeCN:DMФА (5:1) (пример 10). Использование 2-иодпиразина (**89i**) в реакции кросс-сочетания позволило синтезировать пиразинзамещенный терпеноид (**90i**) с высоким выходом.

Схема 22

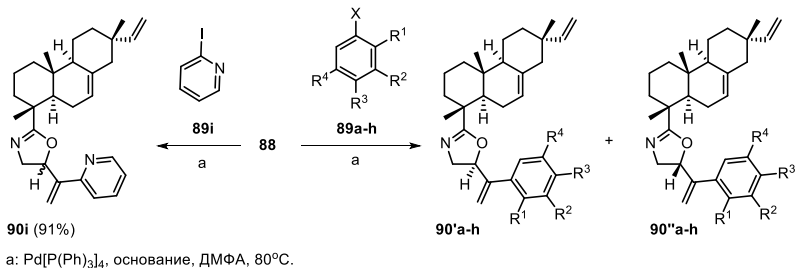


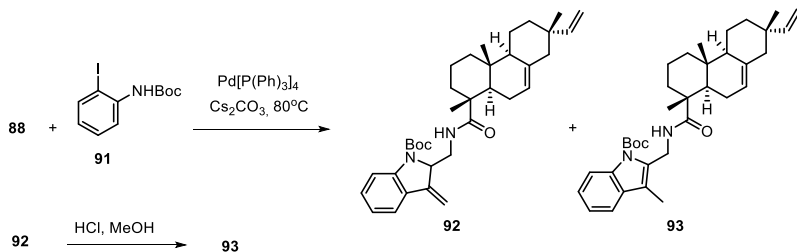
Таблица 5. Взаимодействие N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты **88** с арилиодидами **89a-h**.

№	Соединение 89				X	Основание	Продукт 90 ^[a] (Выход,%)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
1	H	H	CN	H	I	K ₂ CO ₃	90a (87)
2	H	CF ₃	H	H	I	K ₂ CO ₃	90b (60)
3	H	H	H	H	I	Cs ₂ CO ₃	90c (50)
4	OCH ₃	H	H	H	I	Cs ₂ CO ₃	90d (72)
5	H	OCH ₃	H	H	I	Cs ₂ CO ₃	90e (77)
6	H	H	OCH ₃	H	I	Cs ₂ CO ₃	90f (54)
7	H	CO ₂ Me	NHAc	H	Br	Cs ₂ CO ₃	90g (2)
8 ^[b]	H	CO ₂ Me	NHAc	H	Br	Cs ₂ CO ₃	90g (61)
9	H	CHO	OH	OCH ₃	I	Cs ₂ CO ₃	90h (18)
10 ^[b]	H	CHO	OH	OCH ₃	I	Cs ₂ CO ₃	90h (65)

^[a]Выход чистого продукта. Все 4,5-дигидрооксазолы выделены в виде смеси диастереомеров **90'a-i** / **90''a-i**, 50:50. ^[b]Растворитель: ДМФА - примеры 1-7, 9; CH₃CN - пример 8; ДМФА+CH₃CN - пример 10.

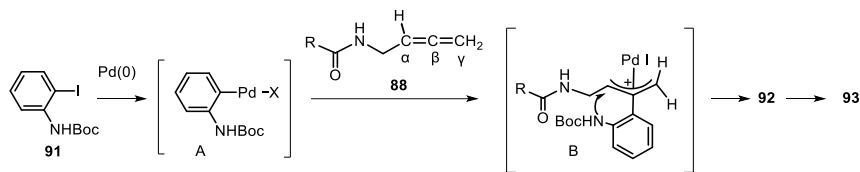
Использование в кросс-сочетании с алленами арилиодидов, содержащих в орто-положении заместитель с нуклеофильными свойствами, открывает возможность получения гетероциклов разной природы. В реакции N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды **88** с N-Вос-замещенным 2-иоданилином (**91**) в ацетонитриле образуется 3-метилениндолин (**92**) (выход 55%) (схема 23). При проведении этой реакции в ДМФА выделили соединение **92** (выход 40%) и индол (**93**) (выход 15%). При обработке соединения **92** концентрированной HCl (35 экв.) в течение одного 1 ч. образуется индол **93** с выходом 70%.

Схема 23



Образование продукта **92** можно представить следующим образом: на первом этапе происходит окислительное присоединение галогенида к катализатору палладия(0) с образованием комплекса А; в которой затем региоселективно внедряется аллен **88**, генерируя промежуточный комплекс В; и, наконец, нуклеофильная атака заместителем приводит к соединению **92** (схема 24).

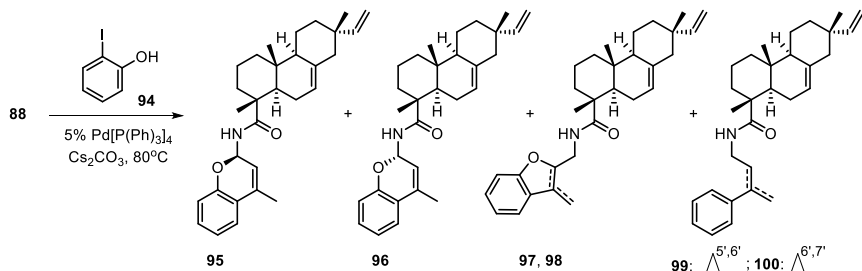
Схема 24



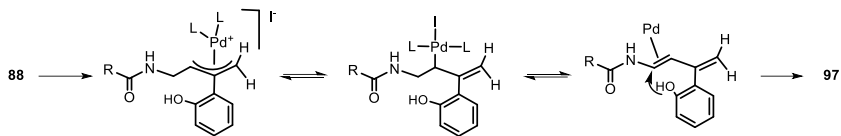
R = (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил

При взаимодействии аллена **88** с 2-иодфенолом (**94**) наблюдается образование сложной смеси продуктов. При проведении реакции в ДМФА получены 2H-1-бензопираны (**95**) (выход 12%) и (**96**) (выход 12%), 3-метилен-2,3-дигидробензофуран (**97**) (выход 30%) и N-(3-фенилбут-2-ен-1-ил)амид (**99**) (выход 10%). При использовании в качестве растворителя ацетонитрила помимо соединений **95**, **96** (общий выход 36%), **97** (выход 29%) и **99** (выход 4%) из реакционной смеси выделены бензофуран (**98**) (выход 4%) и N-(3-фенилбут-3-ен-1-ил)амид (**100**) (выход 6%).

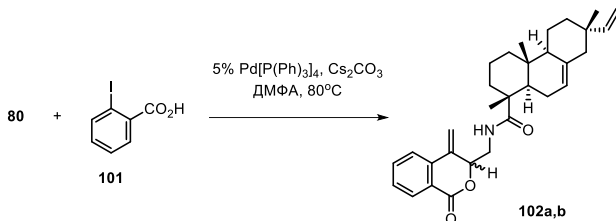
Схема 25



Предполагаемый нами механизм формирования 2H-хроменового цикла включает π-аллил(η³) - δ-аллил(η¹) перегруппировку, β-элиминирование и на завершающей стадии атаку гидроксильной группой активированной двойной связи (схема 26).



Взаимодействие соединения **88** с 2-идбензойной кислотой (**101**) протекает с образованием терпеноидного 4-метиленизохроман-1-она (выход 70%) в виде смеси двух диастереоизомеров (схема 27).



Таким образом, на основе N-(бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты впервые синтезированы модифицированные производные дитерпеноидов с гетероциклическими фрагментами (4,5-дигидрооксазол, индол, бензофуран и изодигидрокумарин) реакцией кросс-сочетания–циклизации аллена с арилиодидами или арилбромидами.

7. Биологическая активность полученных соединений

Цитотоксические свойства 47-ми новых производных изопимаровой кислоты изучались сотрудниками кафедры фундаментальной медицины НГУ под руководством д.м.н. проф., член. корр. РАН А.Г. Покровского и в ЛФИ НИОХ СО РАН под руководством д.б.н, проф. Т.Г. Толстиковой. В ряду производных изопимаровой кислоты можно выделить дитерпеноиды, содержащие 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазолные **73a,d,e**, **75a**, **76b** и тригетероциклические **78b,c** ансамбли с аминокислотными заместителями, перспективные для изучения противоопухолевых свойств. Показано значительное влияние терпенового заместителя на цитотоксичность и селективность действия в отношении некоторых злокачественных клеток.

ВЫВОДЫ

1. Реакцией прямого каталитического аминирования метил 14α-гидрокси-15,16-дигидроизопимарата азотсодержащими нуклеофилами впервые синтезирован ряд 7- и 14-азотсодержащих производных трициклических дитерпеноидов. Выявлено значительное влияние природы нуклеофила, состава каталитической системы и условий реакции на селективность процесса. Реакции дитерпеноидного аллильного

спирта с 3-нитроанилином, 3-(трифторметил)анилином, 4-(трифторметил)анилином, 4-аминоацетофеноном протекают с образованием смеси 7 α - и 7 β - и 14-замещенных производных дитерпеноидов. Реакции с 2-нитроанилином, 4-нитро-2-хлоранилином, 4-метокси-2-нитроанилином, бензолсульфамидом и *трет*-бутилкарбаматом протекают селективно с образованием 7 α -аминозамещенных производных 15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты.

2. Установлено, что окисление метилизопимарата в условиях Вакер-процесса протекает с образованием метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, на основе которого предложены однореакторные методики синтеза 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов. Показано, что их образование является результатом домино-реакции, включающей иодирование, окисление по Корнблему и реакцию с аминокислотами. Конденсацией генерируемого из метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата кетоальдегида и триптаминов синтезированы β -карболины, содержащие дитерпеновый заместитель.

3. Реакцией хлорангирида изопимаровой кислоты с гидрохлоридом пропаргиламина получен N-пропаргиламид изопимаровой кислоты, циклоизомеризация которого в условиях катализа хлоридом золота (III) приводит к образованию 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метилоксазола. Взаимодействие хлорангирида изопимаровой кислоты с пропаргиламином в присутствии ZnI₂ является удобным способом синтеза терпеноидного 5-метил-4,5-дигидрооксазола.

4. Предложены способы получения 5-(бромметил)- и 5-(азидометил)-2-(додекагидрофенантрен-1-ил)оксазолов – ключевых соединений в синтезе гибридных структур. Проведены селективные модификации структур, позволяющие ввести аминокислотные заместители, триазольные циклы по функциональным группам.

5. Изучено Pd-катализируемое кросс-сочетание N-(2,3-бутадиенил)карбоксамидов изопимаровой кислоты с иод(бром)аренами:

– реакцией с иодбензолом, 2-, 3-, 4-метоксиидбензолом, 4-иодбензонитрилом, 1-иод-3-(трифторметил)бензолом, 2-гидрокси-5-иод-3-метоксибензальдегидом и метиловым эфиром 2-ацетида-5-бромбензойной кислоты получены соответствующие 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-(1-арилвинил)-4,5-дигидрооксазолы;

– взаимодействие с N-Вос-2-иоданилином протекает с образованием продуктов циклизации с участием заместителя в ароматическом цикле – соответствующих индолдитерпеноидов в качестве основных продуктов;

– кросс-сочетание–циклизация с 2-иодфенолом протекает более сложно и приводит к образованию дитерпеноидных бензофуранов, бензопиранов и стириламидов;

– кросс-сочетание с 2-иодбензойной кислотой дает исключительно 4-метил-3-(додекагидрофенантрен-1-карбоксамид)метил-изохроман-1-он.

6. На базе медицинского факультета НГУ и лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН осуществлено первичное тестирование *in vitro*

некоторых новых производных изопимаровой кислоты (47 соединений) и выявлены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНЫ В СЛЕДУЮЩИХ СООБЩЕНИЯХ:

1. Громова, М.А., Харитонов, Ю.В., Рыбалова, Т.В., Шульц, Э.Э. Синтетические трансформации высших терпеноидов XXXVI. Синтез 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаранов // Хим. природ. соедин. – 2018. – № 2. – С. 244-251.
2. Timoshenko (Gromova), M.A., Kharitonov, Y.V., Shakirov, M.M., Bagryanskaya, I.Y., Shults, E.E. Synthetic studies on tricyclic diterpenoids: direct allylic amination reaction of isopimaric acid derivatives // Chemistry Open. – 2016. – V. 5. – N 1. – P. 65-70.
3. Тимошенко (Громова), М.А., Аюшеев, А.В., Харитонов, Ю.В., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э. Синтетические трансформации высших терпеноидов XXXIV. Получение производных изопимаровой кислоты по карбоксильной функции // Хим. природ. соедин. – 2014. – № 4. – С. 583-589.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ НА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ:

1. Громова, М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э. Синтез гетероциклических производных метилизоимарата: модификация по винильной группе // Молодёжная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии», п. Шерегеш, Кемеровская обл, 09-16.03.2018, с. 118.
2. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э. Кросс-сочетание N-(2,3-бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты с иод(бром)аренами // XX Молодежная школа-конференция по органической химии, Казань, 18-21.09.2017, с. 66.
3. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э., Покровский, А.Г. 2,5-Дизамещённые оксазолы и оксазолины на основе изопимаровой кислоты: синтез и биологическая активность // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016», п. Репино, Санкт-Петербург, 27.06-01.07.2016, с. 213-214.
4. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э. Синтез и превращения 2,5-дизамещённого оксазола на основе изопимаровой кислоты // IV Всероссийская конференция по органической химии, Москва, 22-27.11.2015, с. 83.
5. Timoshenko (Gromova), M.A., Kharitonov, Yu.V., Shults, E.E. Efficient Route to 18-[(5-Bromomethyl)oxazol-2-yl]-18-norisopimaradiene and its Derivatives // The Youth School-Conference on Medicinal Chemistry, Novosibirsk, 5-10.07.2015, p. 290.
6. Тимошенко (Громова), М.А., Харитонов, Ю.В. Функционализация изопимаровой кислоты с помощью катализируемых реакций аминирования и циклоизомеризации ее производных // 52 Международная научная студенческая конференция «Студент и научно-технический прогресс», Новосибирск, 11-18.04.2014, с. 47.