

*На правах рукописи*

Харитонов Юрий Викторович

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ЛАБДАНОВЫХ И  
ПИМАРАНОВЫХ ДИТЕРПЕНОИДОВ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ПЕРСПЕКТИВЫ  
ПРИМЕНЕНИЯ**

(02.00.03 – Органическая химия)

**Автореферат**  
диссертации на соискание учёной  
степени доктора химических наук

---

Новосибирск – 2017

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

Научный консультант:

Шульц Эльвира Эдуардовна  
Доктор химических наук, профессор  
ФГБУН Новосибирский институт органической  
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
заведующая лабораторией медицинской химии

Официальные оппоненты:

Одинокое Виктор Николаевич  
Доктор химических наук, профессор  
ФГБУН Институт нефтехимии и катализа РАН  
главный научный сотрудник  
лаборатории органического синтеза

Адонин Николай Юрьевич  
Доктор химических наук, профессор РАН  
ФГБУН Институт катализа  
им. Г.К. Борескова СО РАН  
заведующий лабораторией каталитических процессов  
синтеза элементоорганических соединений

Сильников Владимир Николаевич  
Доктор химических наук  
ФГБУН Институт химической биологии и  
фундаментальной медицины СО РАН  
заведующий лабораторией органического синтеза

Ведущая организация:

ФГБУН Иркутский институт химии  
им. А.Е. Фаворского СО РАН

Защита состоится «26» января 2018 г. в 9-30 на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, пр-т акад. Лаврентьева, 9.

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

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

Автореферат разослан «    »                      2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор

Шульц Эльвира Эдуардовна

## Введение

**Актуальность темы.** Дитерпеноиды лабданового и пимаранового ряда – обширная группа соединений, продуцируемых растениями, бактериями, грибами и морскими организмами. Для соединений указанного строения выявлены антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные, цитотоксические, противоопухолевые, кардиотонические свойства и др. Доступность некоторых лабданоидов [(-)- и (+)-склареола, лариксола, (+)-маноола] и трициклических дитерпеноидов (абиетиновой, дигидроабиетиновой и левопимаровой кислот) позволила получить на их основе труднодоступные природные соединения с высокой биологической активностью, а также новые перспективные агенты. Так, на основе (+)-склареола, лариксола и (+)-маноола разработаны схемы синтеза противоопухолевых и противовоспалительных агентов – коронарина А, Е, юннакоронарина, хедихенона, (+)-зерумина В и др. Введением в структуры абиетиновой и дигидроабиетиновой кислот и продуктов диенового синтеза левопимаровой кислоты амидных, кислородсодержащих и гетероциклических заместителей получены соединения с более высоким противоязвенным, бактерицидным, противовоспалительным и противовирусным действием.

Богатым источником дитерпенов является сосна кедровая сибирская *Pinus sibirica* R. Maug., продуцирующая смоляные кислоты ряда абиетана, лабдана и пимарана. В число метаболитов данного типа входят ламбертиановая и изопимаровая кислоты, характеризующиеся высоким содержанием в живице растения. Проведённые синтетические трансформации ламбертиановой кислоты (окислительные и фотохимические превращения, реакции [4+2]-циклоприсоединения, аминотилирование) свидетельствуют о перспективности модификации структуры фурановых лабданоидов как с сохранением, так и со структурными изменениями фуранового цикла. Диапазон химических превращений изопимаровой кислоты более узок, при этом показано, что влияние структурных изменений на биологическую активность весьма существенно. В связи с этим, развитие работ по исследованию превращений доступных метаболитов – ламбертиановой и изопимаровой кислот, получение данных по взаимосвязи структура-активность является актуальным и представляет большие перспективы в создании новых агентов с селективным биологическим действием.

**Целью работы** является разработка селективных методов модификации ламбертиановой и фломизоиковой кислот, их метиловых эфиров, изопимаровой кислоты и ее производных, разработка способов синтеза на их основе ценных синтонов – нитрилов, амидов, пептидов, гетероциклических и гибридных соединений новых типов, в том числе, соединений макроциклической структуры.

**Научная новизна.** Разработан метод получения метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты и предложен способ выделения изопимаровой кислоты из живицы *Pinus sibirica* R. Maug.

Исследованы окислительные превращения метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты и ее производных по циклу В, получен ряд новых эпокси-, гидрокси- и оксотрициклических дитерпеноидов.

На основе окислительных превращений ламбертиановой и фломизоиковой кислот и их производных предложены схемы получения аналогов природных 7 $\alpha$ -гидрокси- и 7-оксолабдатриенов. Показано, что перегруппировка Бекмана 7-кетоксимумов фуранолабданоидов протекает с образованием соответствующих октагидро-1*H*-бензо[*d*]азепинов и октагидро-1*H*-бензо[*c*]азепинов.

Расширен синтетический потенциал 15,16-эпоксилабдатриенов – получены их производные с нитрильным, аминотетильным, оксимным, амидными и алкинильными заместителями; на их основе предложены способы получения 16-ацетиламинотетил-, 16-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-, 16-(1-*R*-1,2,3-триазол-4-илэтил)-, 16-(1-*R*-1,2,3-триазол-4-илметоксиметил)лабдатриенов.

Предложены эффективные методики синтеза азотсодержащих фуранолабданоидов с фрагментами карбамоилвинилбензамида, эфира 2-бензоиламиноакрилоиламинокислот, гидразида  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной акриловой кислоты, 1,2,4-триазин-6-она и 2-фенил-4,5-дигидроимидазол-5-она на основе (*Z*)-5-оксо-2-фенил-оксазол-4-илиденметил-15,16-эпоксилабдатриена – продукта реакции Эрленмейера метил 16-формилламбертианата.

Cu-Катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения диацетиленов лабданового ряда с диазидами синтезированы ранее неизвестные хиральные 1,2,3-триазолсодержащие макроциклические соединения, различающиеся размером полости, количеством атомов кислорода и степенью интегрирования в дитерпеновый остов. Показано, что состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде и диацетилене.

Проведено систематическое исследование внутримолекулярной циклизации *N*-алкенилфурфуриламидов, полученных ацилированием *N*-замещенных аминотетил-15,16-эпокси-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдатриенов. Показано, что выход и состав продуктов реакции существенно зависят от природы и пространственного расположения заместителей в диеновой и диенофильной части молекулы. Так, циклизация фурфуриламидов с электроноакцепторным заместителем (CO<sub>2</sub>H) в алкенильном фрагменте протекает самопроизвольно при комнатной температуре, а с метильной группой, в основном, при нагревании. При этом  $\alpha$ -метилзамещенные аллиламиды более активны чем  $\beta$ -метилзамещенные. Увеличение объема заместителя при атоме азота и введение метильной группы в линкер, соединяющий диенофильный и диеновый фрагменты облегчает протекание внутримолекулярной циклизации.

Предложен путь синтеза производных изоиндолин-3-онов и 7,9 $\alpha$ -эпокси-гексагидротиазоло[2,3-*a*]изоиндол-5-онов с терпеновым заместителем, основанный на внутримолекулярной циклизации лабдановых *N*-алкенилфурфуриламидов и метил-16-тиазолидинилламбертианата соответственно.

Изучена Au(III)-катализируемая циклоизомеризация 16-алкинил- и 15,16-диалкинил-ламбертианатов. Установлено, что 16-пропаргиламинотетилзамещенные и 16-пропаргилосиметилзамещенные фуранолабданоиды региоселективно превращаются в соответствующие 4-замещенные 7-гидроксиизоиндолины или 7-гидроксидигидроизобензофураны. Показано, что циклоизомеризация 15,16-диалкинил-15,16-эпокси-8(17),13,14-лабдатриенов протекает хемоселективно с участием

пропаргиламинометильного или пропаргилоксиметильного заместителя при атоме углерода С-16. В реакции метил 16-[N-(проп-2-ин-1-ил)-(пара-толилсульфамидо)метил]-15-(проп-2-ин-1-илоксиметил)ламбертианата помимо продукта циклоизомеризации по пропаргиламинометильному заместителю получен O-(N-тозил-пропаргиламинометил)замещенный 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран.

Показано, что при взаимодействии метил 16-циано- или 16-формил-лабдатриенов с цинкорганическими соединениями образуются фуранолабданоиды с енаминоэфирным, β-кетоефирным и β-гидроксиэфирным заместителями в фурановом цикле.

Впервые осуществлены Au- и Pd-катализируемые реакции по фурановому циклу лабданоидов. Показано, что реакции метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированными алкенами в присутствии солей золота протекают с образованием 16-алкил- или 15,16-диалкилзамещенных производных метилламбертианата, соотношение которых значительно зависит от природы алкена. Найдены условия регио- и стереоселективного проведения Pd-катализируемого окислительного кросс-сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с метилакрилатом, фенилакрилатом, метилвинилкетонем, фенилвинилкетонем и N-замещенными амидами акриловой кислоты, приводящие к образованию (E)-16-виниллабдатриеноатов.

**Практическая значимость работы.** Разработаны эффективные способы синтеза широкого круга оптически активных гетероциклических соединений различных типов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ или удобных синтонов.

Установлено, что амид ламбертиановой кислоты обладает стимулирующим действием на центральную нервную систему и нейропротекторными свойствами.

Среди синтезированных лабдатриенов с (Z)-5-оксо-2-фенил-оксазол-4-илиденметильным или карбамоилвинилбензамидным заместителем в положении С-16 выявлены вещества с антиоксидантной, гепатопротекторной и гемостимулирующей активностями. Найдены высокоэффективные гепатопротекторы в ряду терпеноидных 10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]-6-карбокситеценонов.

Установлена взаимосвязь между строением и цитотоксической активностью синтезированных веществ и определены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека в ряду 16-замещенных эпоксилабдатриенов, оптически активных декалинов с 7-гидроксиизоиндолиновым или 7-гидроксидигидроизобензофурановым заместителем, С-17,18-макрогетероциклических соединений и лабдановых 1,3,4-оксадиазолов. Для N,N'-(гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамида) выявлена цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток *in vitro* и противоопухолевая активность *in vivo*, выражающаяся в задержке роста перевиваемой животным злокачественной опухоли.

1,2,3-Триазолсодержащие макроциклические фуранолабданоиды, образованные циклизацией по фурановому циклу и по атому углерода С-17, охарактеризованы в качестве комплексантов Hg<sup>2+</sup> нового типа.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

– Метод получения метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты и способ выделения изоимаровой кислоты из живицы кедра сибирского *Pinus sibirica* R. Mayr.

– Новые производные метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты, ламбертиановой и фломизоиковой кислот, их метиловых эфиров по циклу В, содержащие эпокси-, гидроксид- и оксимную группы.

– Новые функциональные производные метиловых эфиров ламбертиановой и фломизоиковой кислот по фурановому циклу с нитрильным, аминометильным, оксимным, амидными, енаминоэфирными,  $\beta$ -кетоефирными,  $\beta$ -гидроксиэфирными и алкинильными заместителями и с фрагментами аминокислот и их эфиров, карбамоилвинилбензамидов, бензоиламиноакрилоиламинокислот, гидразидов  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных аминокислот, метилакрилата, фенилакрилата, метилвинилкетона, фенилвинилкетона и N-замещенных амидов акриловой кислоты.

– Новые гетероциклические производные фуранолабданоидов с 5(4H)-оксазолоновым, 1,2,4-оксадиазольным, 1,2,4-триазин-6-оновым, 4,5-дигидроимидазол-5-оновым и 1,2,3-триазольным циклами.

– Синтез хиральных 1,2,3-триазолсодержащих макроциклических соединений на основе Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диацетиленов лабданового ряда с диазидами.

– Способы синтеза терпенилсодержащих изоиндолин-1-онов, 7,9a-эпокси-гексагидро-2,3-а-изоиндол-5-онов, 7-гидроксиизоиндолинов и 7-гидроксидигидроизобензофуранов.

– Закономерности влияния структурных факторов на выход и состав продуктов реакции внутримолекулярной циклизации N-алкенилфурфуриламидов, полученных ацилированием N-замещенных аминометил-15,16-эпокси-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдатриенов.

– Особенности протекания Au(III)-катализируемой циклоизомеризации метил 15,16-диалкинилламбертианатов.

– Новая методология синтеза метил (E)-16-виниллабдатриеноатов на основе реакции окислительного кросс-сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с активированными алкенами.

– Нейропротекторная, цитотоксическая, противоопухолевая, антиоксидантная, гепатопротекторная и гемостимулирующая активности синтезированных производных фуранолабданоидов.

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИОХ СО РАН, приоритетное направление V-48 "Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний", проекта V.48.1.6 "Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов", при поддержке гранта Президента РФ на поддержку исследований молодых ученых № МК 2180.2005.3 "Азотсодержащие производные дитерпеноидов на основе

ламбертиановой кислоты", грантов РФФИ (№ 06-03-32150, 09-03-00183, 11-03-00242, 12-03-00535, 12-03-92200, 15-03-06546), Государственного контракта (№ 02.445.11.7430), гранта РФФИ (№ 14-03-00822) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-4861.2008.3, НШ-7005.2010.3, НШ-3986.2012.3, НШ-2625.2014.3).

**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 22 статьи в рецензируемых научных журналах (включая 1 обзор), тезисы 26 докладов на российских и международных конференциях; получено 4 патента РФ.

**Апробация работы.** Результаты работы докладывались на следующих конференциях: VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии (Казань, 2005), Международная конференция Российского фонда фундаментальных исследований «Фундаментальная наука в интересах развития критических технологий» (Владимир, 2005), II Международная конференция «Химия, строение и функция биомолекул» (Minsk, 2006), IV Научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006), III International Conference «Basic science for Medicine» (Novosibirsk, 2007), Научная конференция «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007), 2 Международная конференция «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Алматы, 2007), Международная научно-практическая конференция «Терпеноиды: достижения и перспективы применения в области химии, технологии производства и медицины» (Караганда, 2008), Научная конференция «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2008), Конференция «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009 г), VII Всероссийская конференция с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009), 2nd Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (Новосибирск, 2010), IV Международная конференция «Современные аспекты химии гетероциклов» (Санкт-Петербург, 2010), Научная конференция «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2012), V Всероссийская конференция с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 2012), Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), Первая Российская конференция по медицинской химии «MedChem Russia-2013» (Москва, 2013), VIII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Калининград, 2013), Научная конференция «Фундаментальные науки – медицине» ФНМ-13. (Новосибирск, 2013), V Международная конференция СВС2015 «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015), Вторая Российская конференция по медицинской химии «MedChem Russia-2015» (Новосибирск, 2015), International Scientific and Practice Conference «Achievements and

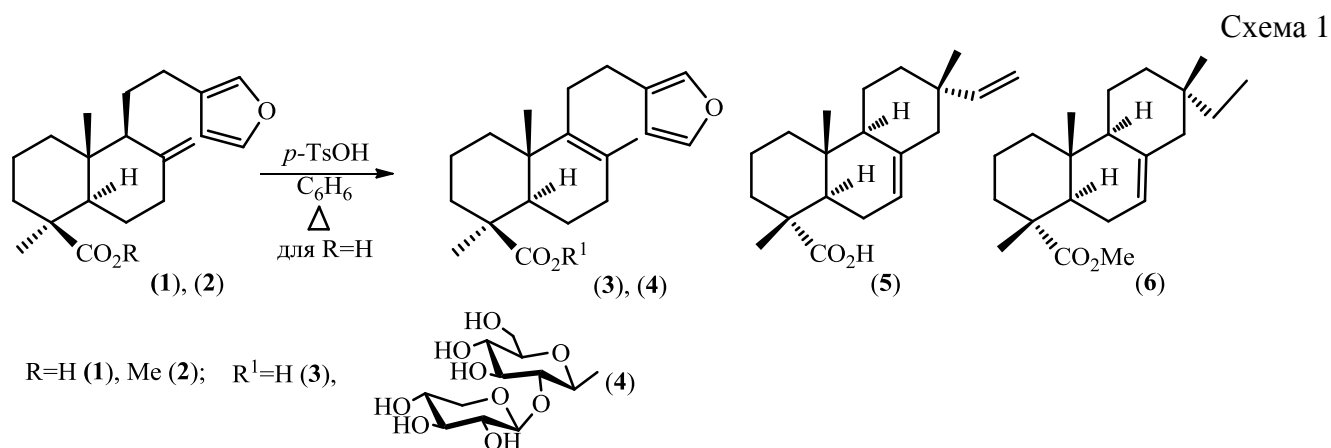
prospects for the development of phytochemistry» (Karaganda, 2015), Научная конференция грантодержателей РФ «Фундаментальные химические исследования XXI века» (Москва, 2016), Международная конференция «Химическая биология», посвященная 90-летию академика Д. Г. Кнорре (Новосибирск, 2016 г), Fourth International Conference on Chemical Investigation and Utilization of Natural Resources-2016 (Mongolian Academy of Sciences, 2016), Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017).

**Структура диссертации.** Работа изложена на 356 страницах машинописного текста, содержит 111 схем, 25 рисунков, 27 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложений и списка цитируемой литературы (305 литературных источника).

### Основное содержание работы

В настоящем исследовании в качестве ключевых природных соединений использованы ламбертиановая (**1**), фломизоиковая (**3**) и изопимаровая (**5**) кислоты (схема 1). Ламбертиановая кислота (**1**) обладает антидепрессивной активностью с седативным эффектом, а ее метиловый эфир (**2**) свойством стимулирующего антидепрессанта подобно мелипрамину. Для кислоты (**1**) также выявлены антиаллергенные свойства и противоопухолевое действие на клетки линии андроген-зависимого рака простаты LNCaP. Фломизоиковая кислота (**3**) является сильным ингибитором  $\alpha$ -глюкозидазы ( $IC_{50}=0.482\pm 0.019$ ), а ее природный гликозид (**4**), обладает значительной антиоксидантной активностью. Изопимаровая кислота (**5**) представляет интерес как активатор кальций активируемых калиевых каналов (BK-каналов).

Источником получения дитерпеноидов (**1**) и (**5**) служила живица кедра сибирского *Pinus sibirica* R. Мауг. Ламбертиановую кислоту (**1**) выделяли раскристаллизацией солей смоляных кислот, образующихся при обработке живицы диэтиламиноом. Для выделения изопимаровой кислоты (**5**) в качестве солеобразующего агента предложен 2-амино-2-метил-1-пропанол. Фломизоиковую кислоту (15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овую кислоту) (**3**) получали из ламбертиановой кислоты (**1**) при обработке ее *para*-толуолсульфо кислотой в кипящем бензоле. Дополнительно разработан комплексный метод получения из живицы *Pinus sibirica* R. Мауг. ламбертиановой кислоты (**1**) (выход 3.0% от массы живицы) и метиловых эфиров 15,16-дигидроизопимаровой (**6**) (выход 4.3%) и абиетиновой (выход 3.3%) кислот.

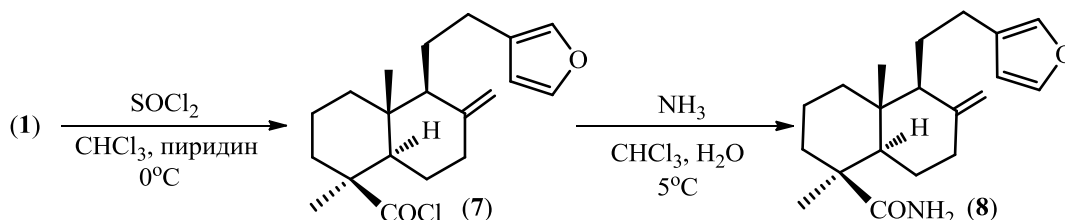




## 1. Синтез амидов ламбертиановой и фломизоиковой кислот

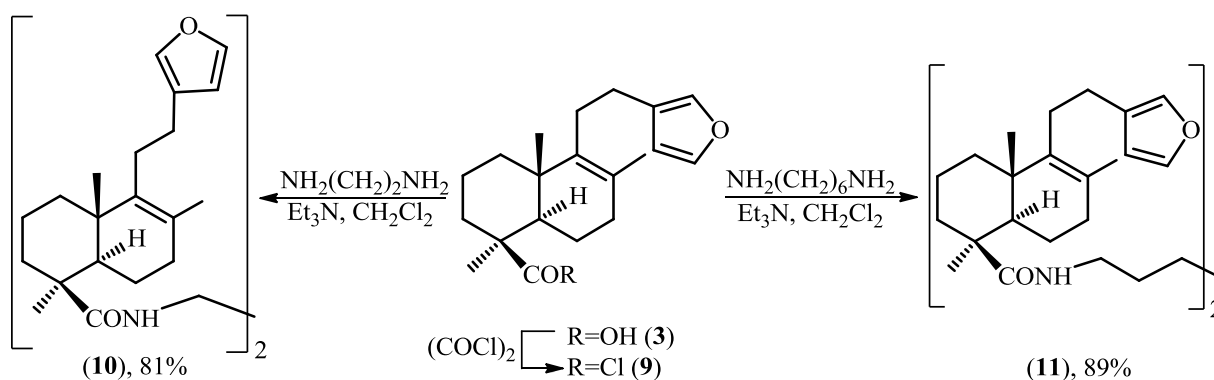
Для исследования структура-активность в ряду производных ламбертиановой кислоты по карбоксильной группе синтезирован амид (**8**) (схема 2). Последний получен, с выходом 91%, взаимодействием (**1**) с хлористым тионилем с последующей обработкой образующегося хлорангидрида (**7**) водным аммиаком.

Схема 2



В рамках поиска противоопухолевых агентов среди производных исследуемых фуранолабданоидов по карбоксильной группе получены  $\text{N,N}'$ -(этан-1,2-диил)- (**10**) и  $\text{N,N}'$ -(гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамиды) (**11**) (схема 3). Синтез (**10**) и (**11**) выполнен конденсацией хлорангидрида фломизоиковой кислоты (**9**) с этилендиамином и гексаметилен-1,6-диамином соответственно.

Схема 3



## 2. Превращения пимаранов и лабданоидов по терпеновому остову

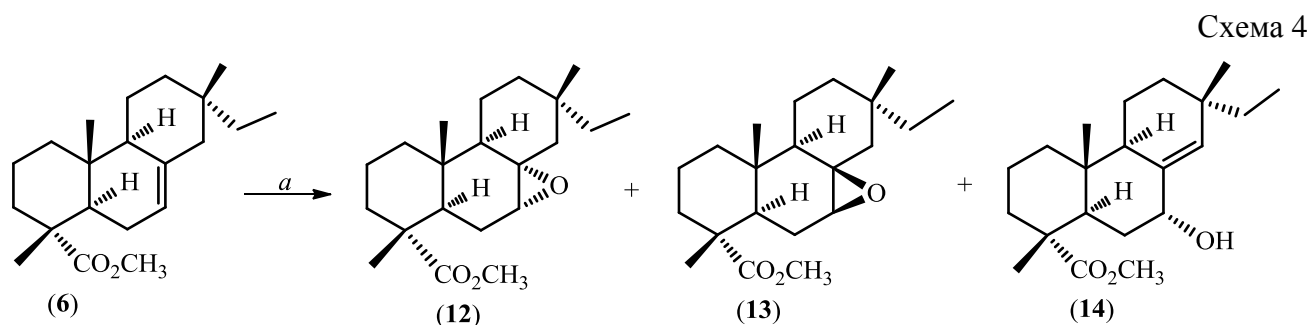
### 2.1. Окислительные превращения метилдигидроизопимарата и его производных

При изучении взаимосвязи структура-активность в ряду дитерпеноидов пимаранового ряда, в литературе, показано, что незначительные структурные изменения оказывают значительное влияние на активацию ВК-каналов (гиперполяризацию мембраны). В частности сильно выраженное влияние на активность производных изопимаровой кислоты, как активаторов ВК-каналов, оказывает наличие и расположение в структуре гидроксильных групп.

Нами исследована возможность синтеза гидроксизамещенных производных 15,16-дигидроизопимаровой кислоты по циклу В.

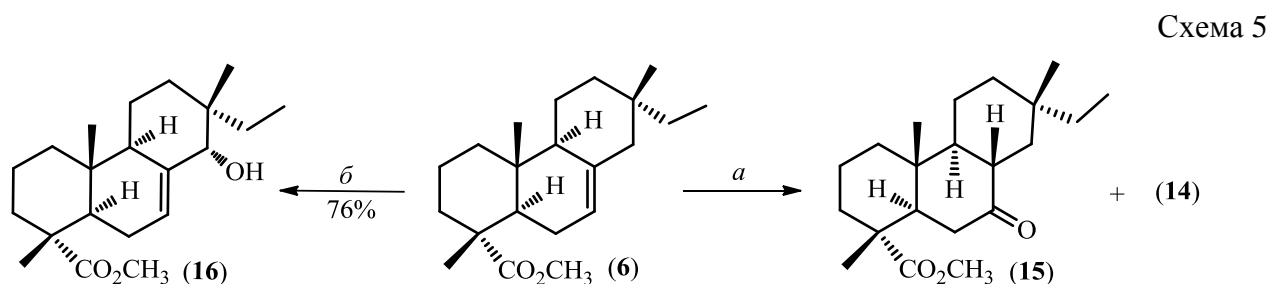
Эпоксирирование (**6**) 3-хлорнадбензойной кислотой протекало с образованием  $7\alpha,8\alpha$ -,  $7\beta,8\beta$ -эпокси-15,16-дигидроизопимаратов (**12**), (**13**) и  $7\alpha$ -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимарата (**14**) (схема 4). Колоночной хроматографией на силикагеле выделена смесь эпоксидов (**12**), (**13**) (выход 49%, соотношение 1.5:1) и гидроксипроизводное (**14**) (выход 26%). Повторным

хроматографированием 1-ой фракции получен индивидуальный эпоксид (**13**) (выход 19%) и спирт (**14**) (выход 28%).



a: 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H, Et<sub>2</sub>O, 20°C.

Окисление метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты (**6**) трет-бутилгидропероксидом в присутствии MoCl<sub>5</sub>, протекало с образованием соединения (**14**) (выход 14%) и 7-оксотетрагидроизопимарата (**15**) (выход 15%) (схема 5). При окислении (**6**) диоксидом селена в диоксане в атмосфере аргона в качестве основного продукта получен метил 14α-гидроксидигидроизопимарат (**16**).



a: (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, MoCl<sub>5</sub>, PhH, 20°C; б: SeO<sub>2</sub>, диоксан, 20°C.

Окисление метил 14α-гидроксидигидроизопимарата (**16**) хлорхроматом пиридиния протекало с образованием смеси соединений – 7-оксо-14α-гидрокситетрагидроизопимарата (**17**), 7α-гидрокси- (**14**), 7α-гидрокси-8,14-эпокси- (**18**) и 7-оксо-8,14-эпокси-15,16-дигидросандаракимаратов (**19**) – выход которых зависел от количества, использованного окислителя (схема 6, таблица 1).

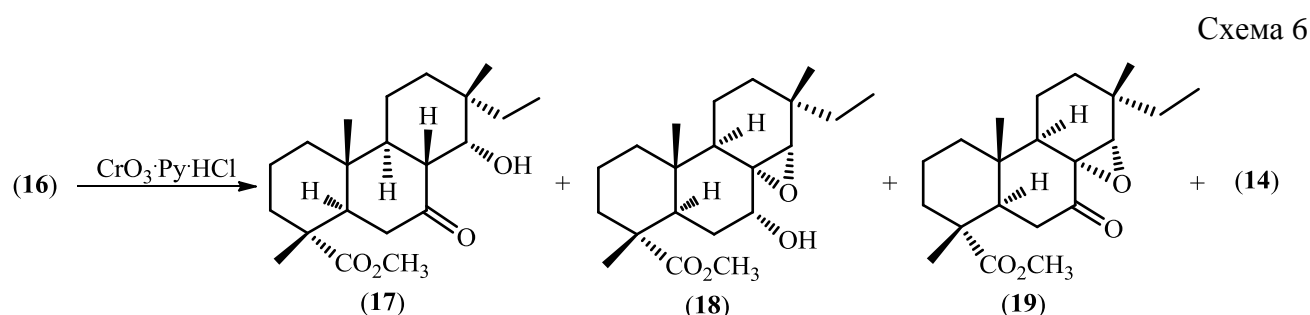
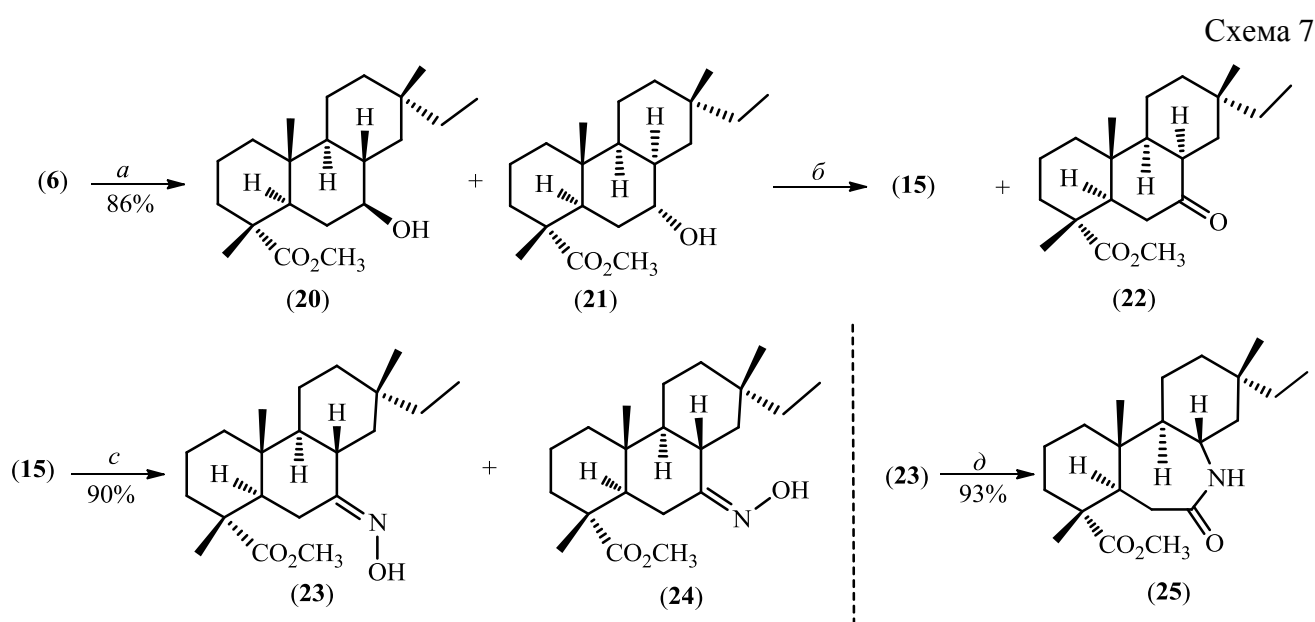


Таблица 1. Окисление (**16**) хлорхроматом пиридиния.

№	CrO <sub>3</sub> ·Py·HCl	( <b>16</b> )	( <b>17</b> )	( <b>18</b> )	( <b>19</b> )	( <b>14</b> )
1	1 экв.	28%	23%	21%	-	-
2	1.5 экв.	-	21%	28%	17%	5%
3	3 экв.	-	39%	-	30%	6%
4	5 экв.	-	27%	-	40%	-

В синтезе дитерпенового алкалоида (**25**) из метил 15,16-дигидроизопимарата (**6**) 7-оксотетрагидроизопимарат (**15**) получен последовательностью реакций гидроборирования-окисления (схема 7). Гидроборирование соединения (**6**) с последующей обработкой щелочным раствором пероксида водорода протекало с образованием 7 $\beta$ -гидроксиизопимарата (**20**) и 7 $\alpha$ -гидрокси-8-эпиизопимарата (**21**) (соотношение 1:2.5 по спектру ЯМР  $^1\text{H}$ ). Окислением смеси соединений (**20**) и (**21**) реагентом Джонса получена смесь соответствующих 7-оксопроизводных (**15**) и (**22**). Колоночной хроматографией на силикагеле выделен термодинамически более стабильный метил 7-оксодигидроизопимарат (**15**) (выход 68%). Оксимирование кетона (**15**) гидрохлоридом гидроксиламина в метаноле в присутствии ацетата натрия приводило к образованию смеси *E*- (**23**) и *Z*-оксимов (**24**) (соотношение 1:1 по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ). Метил (*E*)-гидроксилиминодигидроизопимарат (**23**) выделен перекристаллизацией из гексана. При обработке оксима (**23**) хлористым тионилем в безводном диоксане получен тетрадекагидродибензо[*b,d*]азепин (**25**).



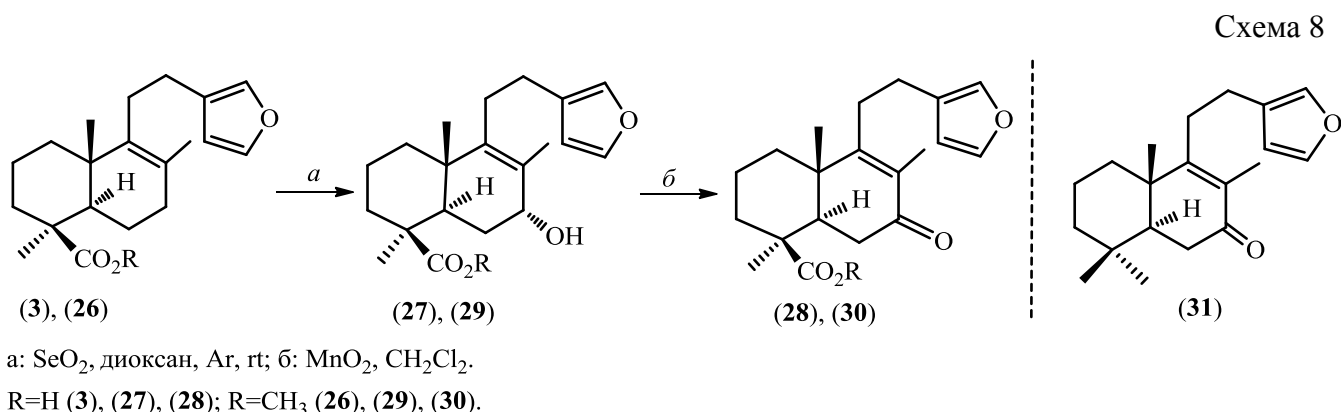
a:  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , ТГФ,  $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , затем  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $20 \rightarrow 60^\circ\text{C}$ ; б:  $\text{CrO}_3$ , водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  
 с:  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; д:  $\text{SOCl}_2$ , диоксан,  $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ .

## 2.2. Синтез 7-кетопроизводных фуранолабданоидов и проведение перегруппировки Бекмана оксимов фломизоиковой кислоты и ее эфира

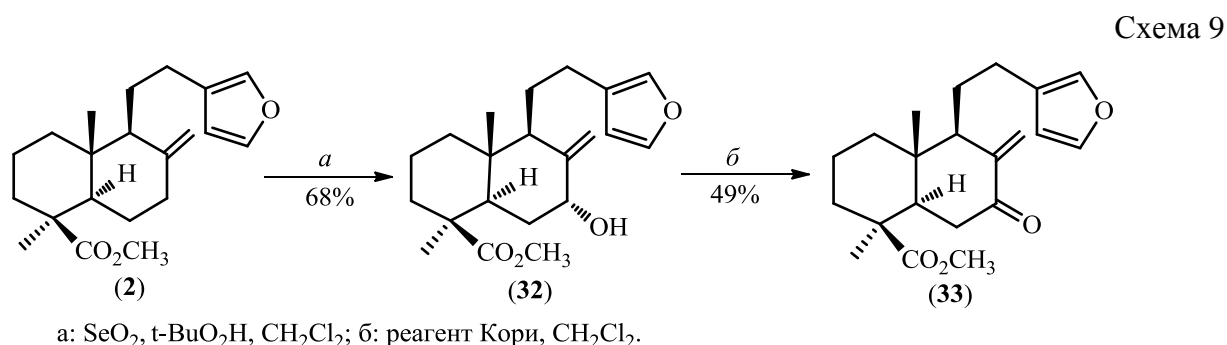
В данной части работы проведены окислительные превращения ламбертиановой и фломизоиковой кислот и их производных в синтезе аналогов известных растительных фуранолабданоидов.

Синтез 18-карбоксипроизводного (**28**) хиспанона (**31**) из фломизоиковой кислоты (**3**) выполнен в две стадии, включающие получение ее 7 $\alpha$ -гидроксипроизводного (**27**) и последующее окисление его до 7-кетофуранолабданоида (**28**) (схема 8). Аллильное окисление проводили действием диоксидом селена (IV) в диоксане; реакция протекала селективно с образованием единственного изомера – 7 $\alpha$ -гидроксилабданоида (**27**) (выход 59%). Окисление (**27**) проводили активной двуокисью марганца в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , непредельный кетон (**28**) получен с выходом 49%. Аналогичный ряд превращений, выполненный для метилового эфира (**26**),

позволил получить 7 $\alpha$ -гидрокси- (29) и 7-оксолабданоиды (30) с выходами 74% и 69% соответственно.



Аллильное окисление метилламбертианата (2) проводили SeO<sub>2</sub> в присутствии 90% трет-бутилгидропероксида в хлористом метиле, в качестве основного продукта получен метиловый эфир 7 $\alpha$ -гидроксиламбертиановой кислоты (32) (схема 9). Последнее соединение в виде свободной кислоты, в литературе, описано как компонент этанольного экстракта надземной части *Brachystemma calycinum*. Обработкой хлорхроматом пиридиния спирт (32) превращали в кетон (33) с выходом 49%.



Дополнительно исследована возможность превращения лабданоидных кетонов (28) и (30) в производные октагидро-1*H*-бензоазепина с помощью перегруппировки Бекмана *E*-оксимов (34) и (37) (схема 10). Последние получены взаимодействием кетонов (28) и (30) с гидрохлоридом гидроксиламина в метаноле в присутствии ацетата натрия. При обработке кетооксида (34) тионом хлористым в сухом диоксане образовывалась смесь октагидро-1*H*-бензо[*d*]азепина (35) и октагидро-1*H*-бензо[*c*]азепина (36), выделенные с выходом 30% и 8% соответственно. Оксим (37), в описанных условиях, давал только октагидро-1*H*-бензо[*c*]азепин (38) (выход 20%).

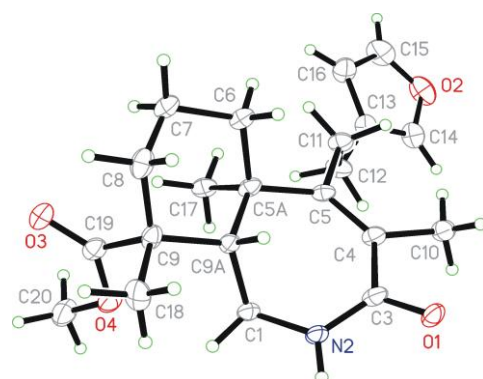
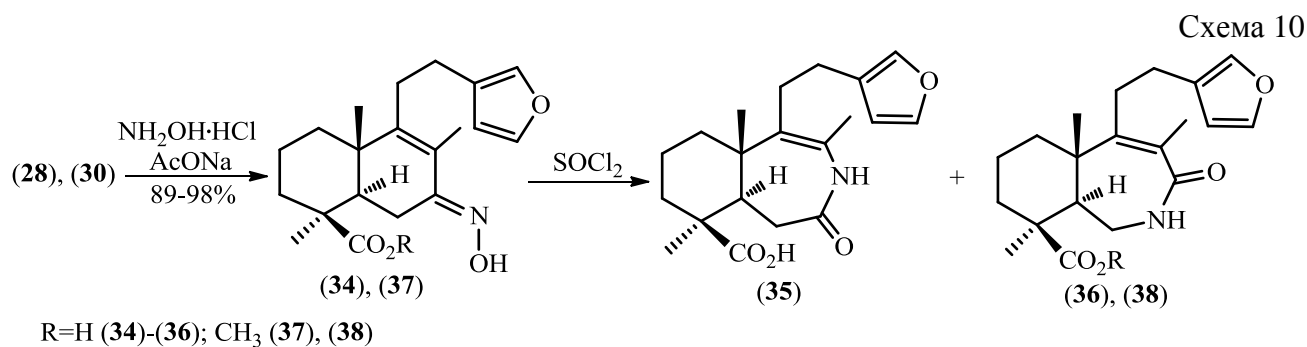


Рисунок 1. Общий вид кристаллографически независимых молекул соединения (38).

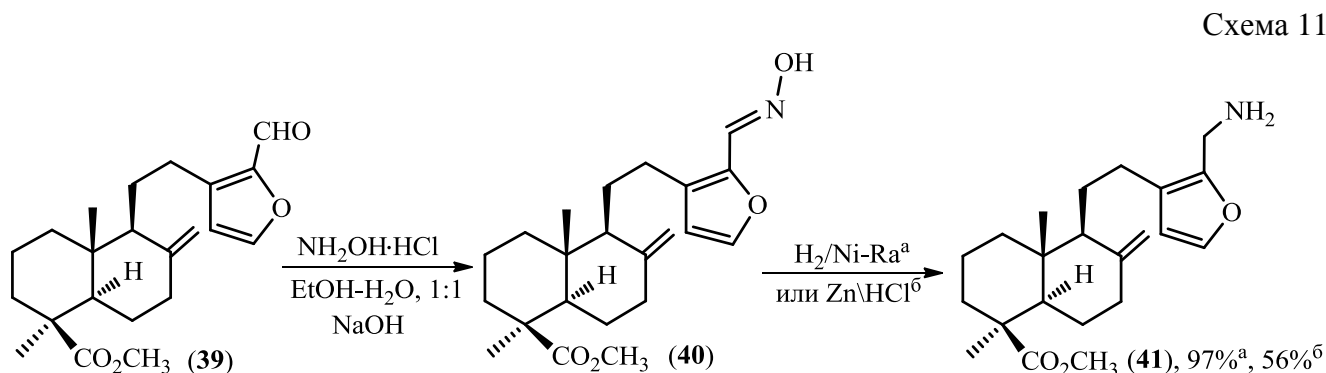


### 3. Синтез азотсодержащих производных ламбертиановой кислоты по фурановому циклу

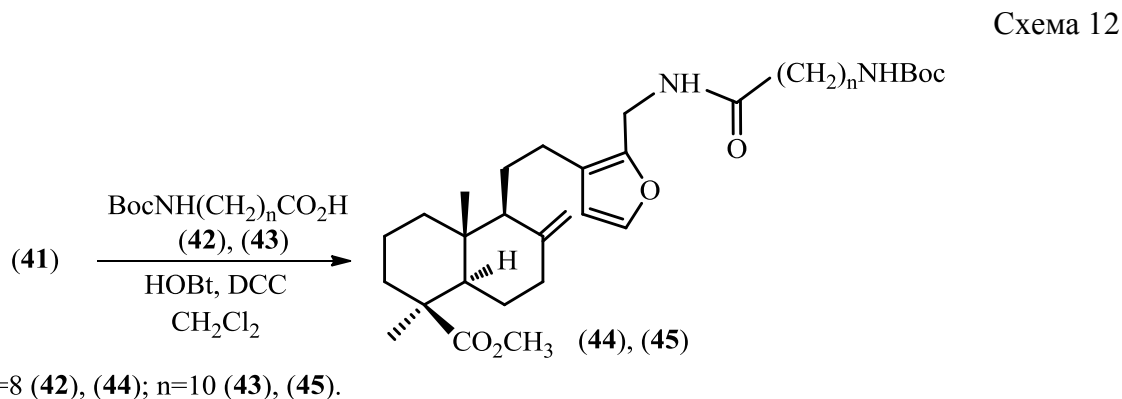
#### 3.1. 16-Карбоксамидометилзамещенные 15,16-эпоксилабдатриены

В качестве одного из наиболее перспективных подходов по получению на основе ламбертиановой кислоты соединений с выраженной фармакологической активностью нами рассматривается функционализация по фурановому циклу. Развитие указанного направления в настоящей главе представлено синтезом производных метил 16-ацетиламинометилламбертианата, в том числе и с аминокислотным заместителем.

Ключевое соединение – метил 16-аминометилламбертианат (**41**) – получено из альдегида (**39**) в две стадии: оксимирование (**39**) и последующее восстановление (*E*-оксима (**40**)) до амина (**41**) (схема 11).



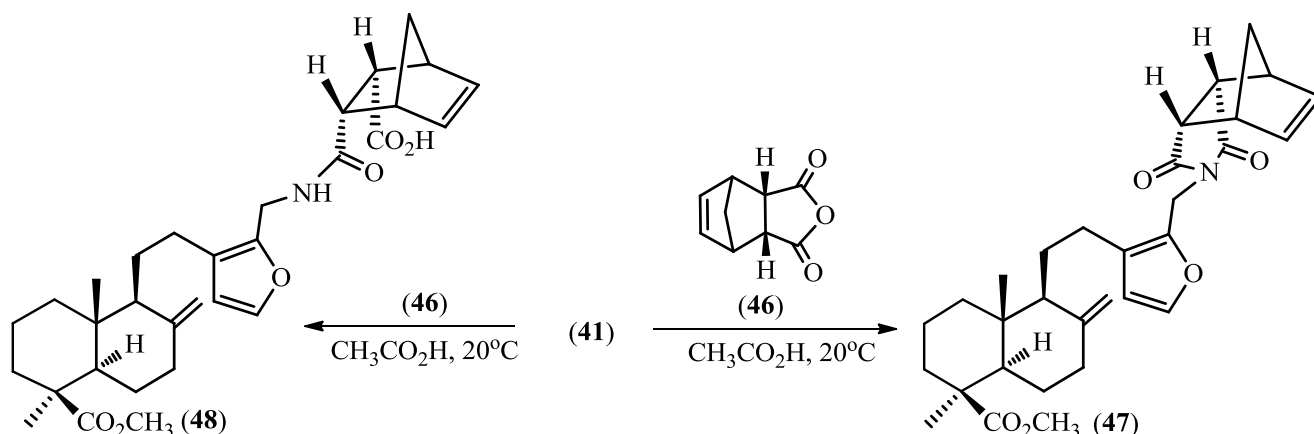
Конденсацией амина (**41**) с *N*-Вос-защищенными ω-аминокислотами (**42**) и (**43**), в присутствии дициклогексилкарбодиимида и 1-гидроксибензотриазола, выполнен синтез амидов (**44**) и (**45**) с выходом 57% и 77% соответственно (схема 12).



Взаимодействие метил 16-аминометилламбертианата (**41**) с ангидридом *эндо*-5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты (**46**), в зависимости от условия реакции, приводило к имиду *эндо*-

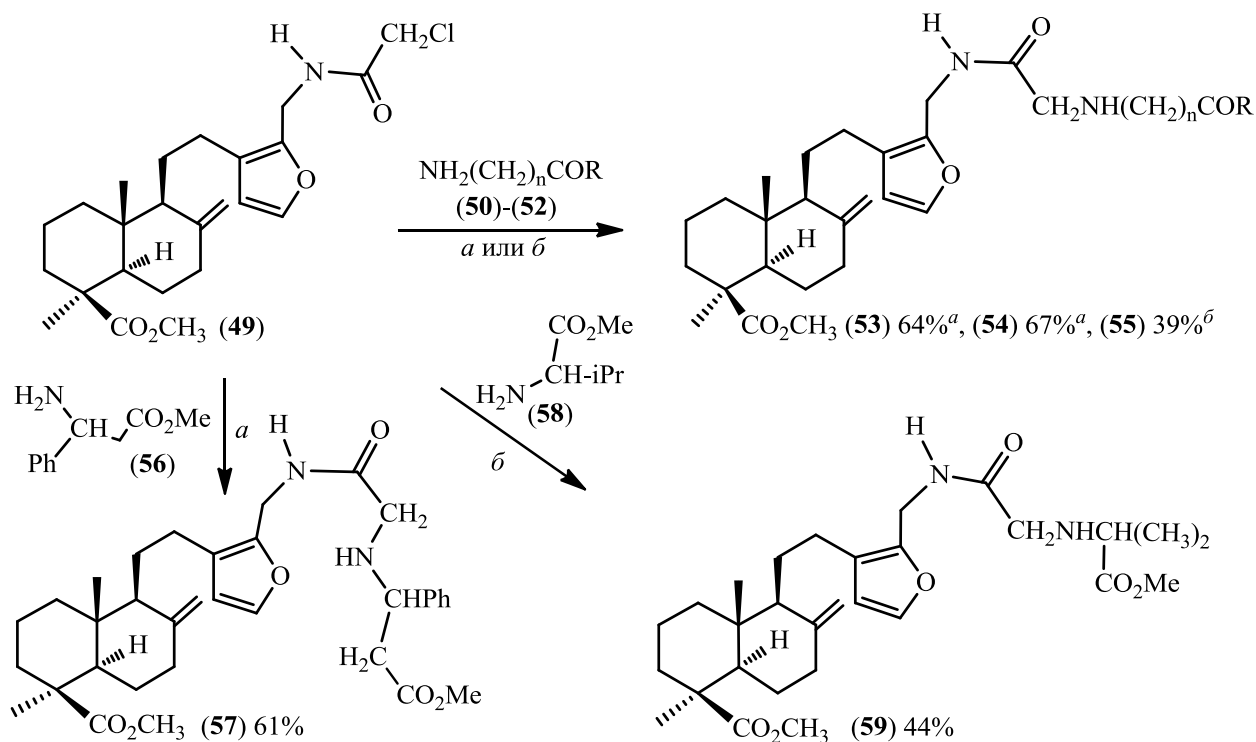
норборнил-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты (47) (20 ч, выход 97%) или 3-карбамоилбицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоте (48) (6 ч, выход 76%) (схема 13).

Схема 13



Для получения N'-замещенных аминокетамидов проводили реакции производных различных аминокислот с N-хлорацетиламинометилламбертианом (49) (схема 14). Последний получен взаимодействием амина (41) с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в хлористом метиле в присутствии триэтиламина (выход 81%). Конденсацию соединения (49) с гидрохлоридами метиловых эфиров 3-амино-3-фенилпропионовой (56), аминонанановой (50) и аминонданановой (51) кислот проводили в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ТГФ при комнатной температуре. Реакции (49) с гидрохлоридами метиловых эфиров D,L-валина (58) и N-(9-аминононаноил)-3-амино-3-фенилпропионовой кислоты (52) проводили при кипячении реагентов в ацетонитриле в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Схема 14



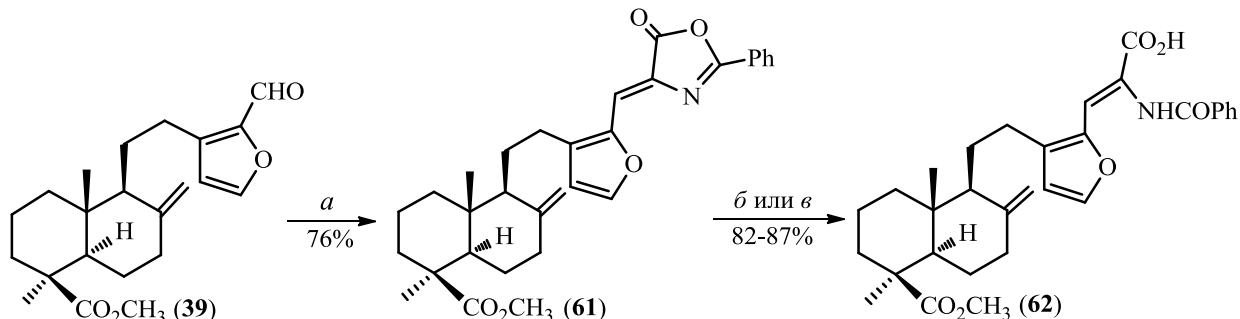
a:  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ТГФ,  $20^\circ\text{C}$ ; б:  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN,  $80^\circ\text{C}$ .

R: OMe n=8 (50), (53); n=10 (51), (54); R:  $\text{NHCH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$  n=8 (52), (55).

### 3.2. Получение азлактона метил 16-формилламбертианата и его превращения

5(4H)-Оксазолон (**61**) получен, в виде индивидуального изомера с (Z)-конфигурацией двойной связи, взаимодействием альдегида (**39**) с гиппуровой кислотой (**60**) в уксусном ангидриде в присутствии карбоната калия (схема 15). Азлактон (**61**) гладко гидролизуеться до  $\alpha$ -ациламинокислоты (**62**).

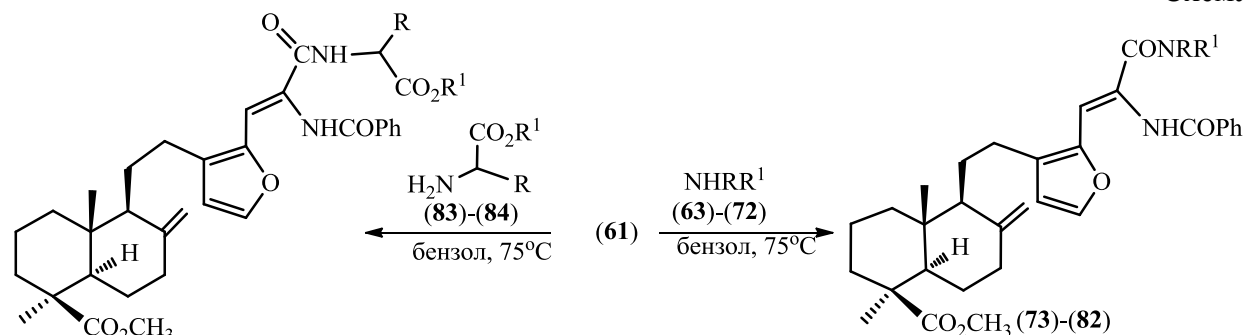
Схема 15



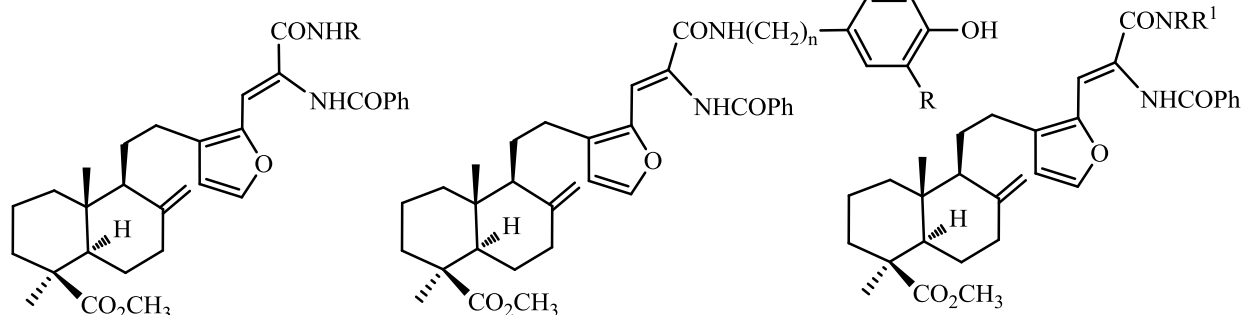
a:  $\text{PhCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$  (**60**),  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; б:  $\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; в:  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}$ .

Реакции азлактона (**61**) с первичными аминами [анилином (**63**), бензиламином (**64**), фенил(арил)этил(пропил)-аминами (**65**)-(**68**)], а также с 7-аминогептановой кислотой (**69**) проводили при нагревании в бензоле в течение 2-4 ч (схема 16). Взаимодействия 5(4H)-оксазолона (**61**) с вторичными аминами [N-метилбензиламином (**70**), пиперидином (**71**)], трет-бутиловым эфиром L-пролина (**72**) и эфирами  $\alpha$ -аминокислот [лейцином (**83**) и изолейцином (**84**)] проводили при более длительном нагревании (5-6 ч).

Схема 16



$\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^1=\text{CH}_3$  (**85**), 78%;  
 $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1=\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (**86**), 62%.



$\text{R}=\text{Ph}$  (**73**), 82%;

$\text{CH}_2\text{Ph}$  (**74**), 86%;

$(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$  (**75**), 73%;

$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{-OCH}_3\text{-(3,4,5)}$  (**76**), 59%.

$n=2$ ,  $\text{R}=\text{H}$  (**77**), 84%;

$n=2$ ,  $\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (**78**), 76%;

$n=3$ ,  $\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (**79**), 91%.

$\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1=\text{CH}_3$  (**80**), 80%;

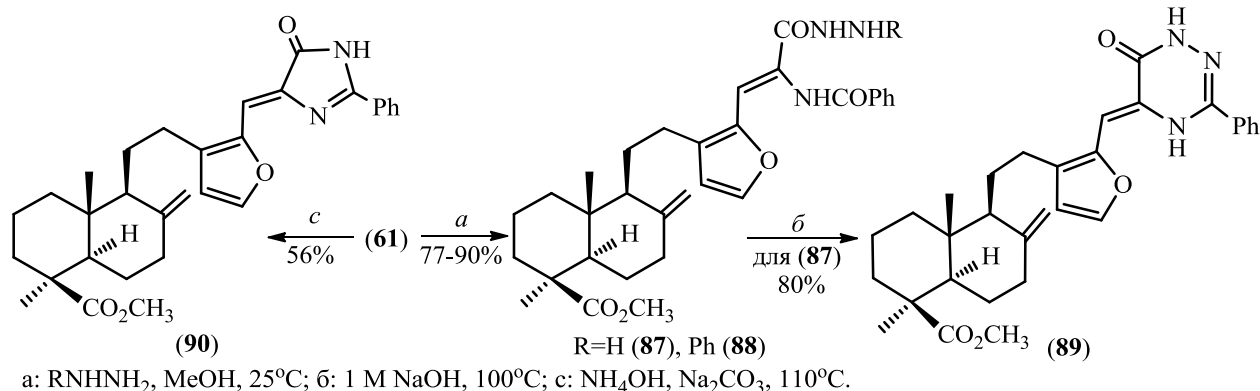
$\text{R}+\text{R}^1=(\text{CH}_2)_5$  (**81**), 73%;

$\text{R}+\text{R}^1=[(\text{CH}_2)_3\text{-CH}]\text{-2-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (**82**), 83%.

$\text{R}=\text{H}$ :  $\text{R}^1=\text{Ph}$  (**63**),  $\text{CH}_2\text{Ph}$  (**64**),  $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-(4)}$  (**65**),  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{-OCH}_3\text{-(3,4,5)}$  (**66**),  $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_2\text{-[C}(\text{CH}_3)_3\text{]}_2\text{-(3,5)-OH-(4)}$  (**67**),  $(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_2\text{-[C}(\text{CH}_3)_3\text{]}_2\text{-(3,5)-OH-(4)}$  (**68**),  $(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$  (**69**);  $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1=\text{CH}_3$  (**70**);  $\text{R}+\text{R}^1=(\text{CH}_2)_5$  (**71**),  $\text{R}+\text{R}^1=[(\text{CH}_2)_3\text{-CH}]\text{-2-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (**72**),  $\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^1=\text{CH}_3$  (**83**);  $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1=\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (**84**).

Взаимодействие азлактона (**61**) с гидразин гидратом и фенилгидразином приводило к соответствующему гидразиду  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной акриловой кислоты (**87**) и (**88**) (схема 17). Нагреванием в 1М растворе NaOH гидразид (**87**) превратили в 3,5-дизамещенный 1,2,4-триазин-6-он (**89**). 4,5-Дигидроимидазол-5-он (**90**) синтезирован нагреванием азлактона (**61**) с гидроокисью аммония в присутствии основания.

Схема 17

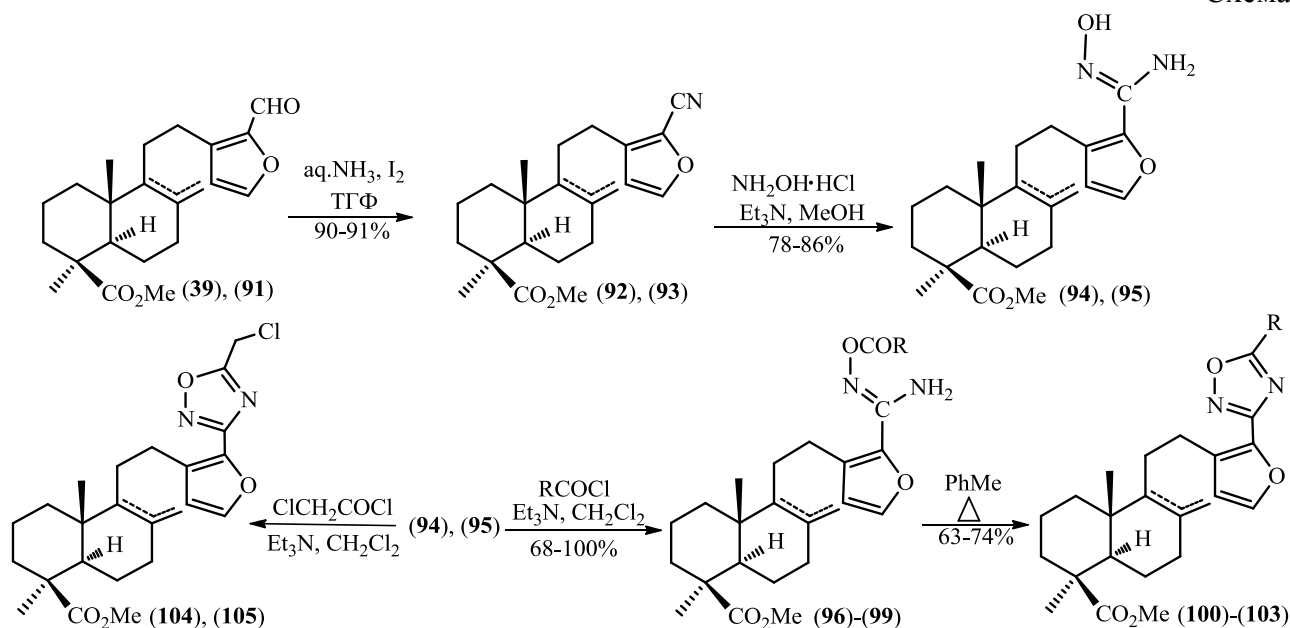


#### 4. Синтез гетероциклических производных фуранолабданоидов

##### 4.1. Синтез фуранолабданоидов с 1,2,4-оксадиазольным заместителем в положении С-16

В синтезе фуранолабданоидов (**100**)-(103) с 1,2,4-оксадиазольным заместителем использовали последовательность реакций, включающая превращение метил 16-цианоламбертианатов (**92**)-(93) в амидоксимы (**94**)-(95) и внутримолекулярную циклизацию (при кипячении в толуоле) продуктов ацилирования последних хлористым ацетилом или хлористым бензоилом (схема 18). Для введения хлорметиленовой группы в положение С-5 1,2,4-оксадиазольного фрагмента амидоксимы (**94**) и (**95**) ацилировали 2-хлорацетилхлоридом; в качестве продуктов выделены соединения (**104**) и (**105**) (выход 49% и 63% соответственно).

Схема 18



$\Delta^{8,17}$ : (**92**), (**94**), (**96**)-(97), (**100**)-(101), (**104**);  $\Delta^{8,9}$ : (**93**), (**95**), (**98**)-(99), (**102**)-(103), (**105**).  
R=Me: (**96**), (**98**), (**100**), (**102**); R=Ph: (**97**), (**99**), (**101**), (**103**).



## 4.2. Синтез 1,2,3-триазолсодержащих фуранолабданоидов

Синтез 1,2,3-триазолсодержащих производных метилового эфира ламбертиановой кислоты проведен катализируемой иодидом меди реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения различных азидов к алкиниллабданоидам (**106**), (**107a**)-(**107f**) и (**108a**)-(**108f**). Последние синтезировали из метил 16-формилламбертианата (**39**) (схема 19). Так, альдегид (**39**) превратили в пропаргилфуриловый эфир (**106**) последовательностью стадий восстановления (**39**) до метил 16-гидроксиметилламбертианата и взаимодействия последнего с пропаргиллом бромистым. Синтез 1'(*R*)- и 1'(*S*)-диастереоизомерных гомопротаргильных спиртов (**107a**)-(**107f**) проведен взаимодействием (**39**) с 3-бромпропином в присутствии активированной цинковой пыли. Диалкины (**108a**)-(**108f**) получены реакцией дитерпеновых спиртов (**107a**)-(**107f**) с пропаргиллом бромистым.

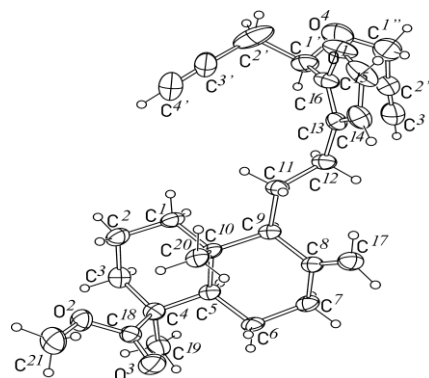
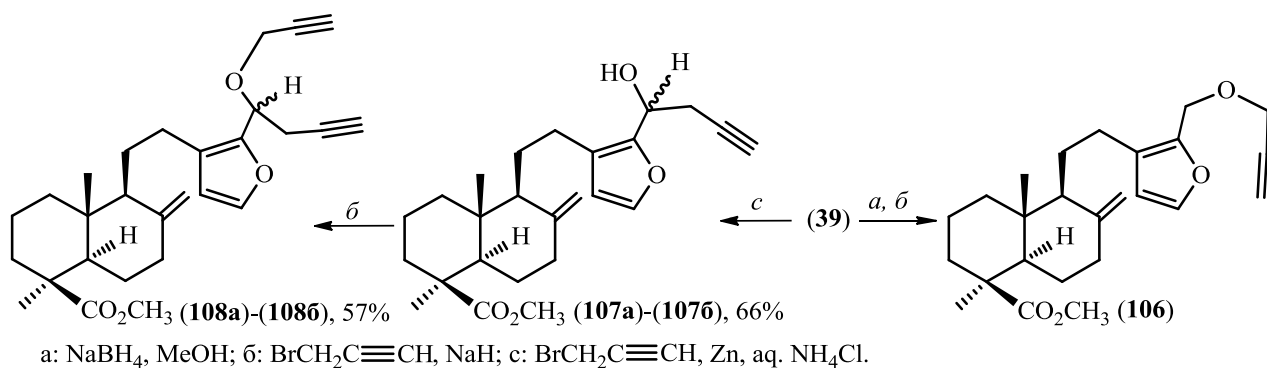


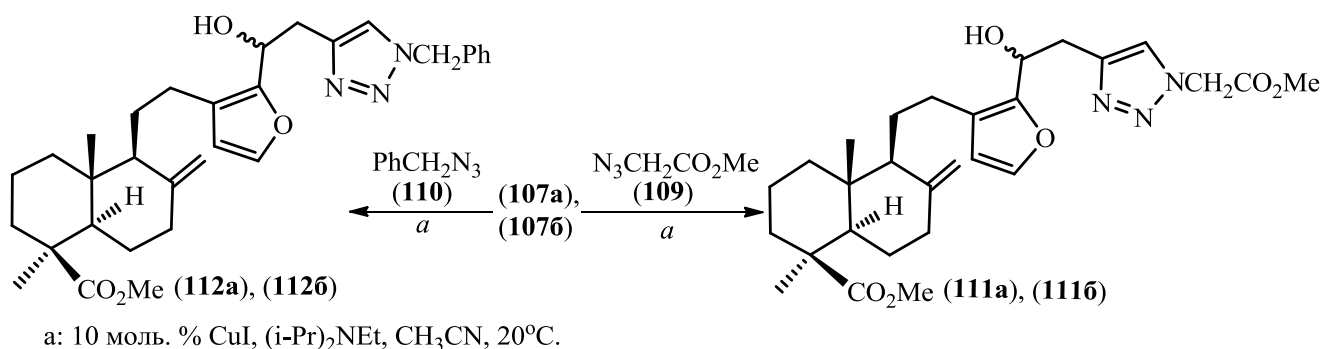
Рисунок 2. Общий вид кристаллографически независимых молекул соединения (**108a**)

Схема 19



Взаимодействия алкиниллабданоидов (**107a**)-(**107f**) с метил-2-азидоацетатом (**109**) и бензилазидом (**110**) проводили в ацетонитриле в присутствии диизопропилэтиламина и  $\text{CuI}$ ; 1'(*R*)- и 1'(*S*)-16-[2-(1-замещенные-1,2,3-триазол-4-ил)-1-гидроксиэтил]-лабдатриены (**111a**)-(**111f**) и (**112a**)-(**112f**) выделены с выходом 80% и 82% соответственно (схема 20).

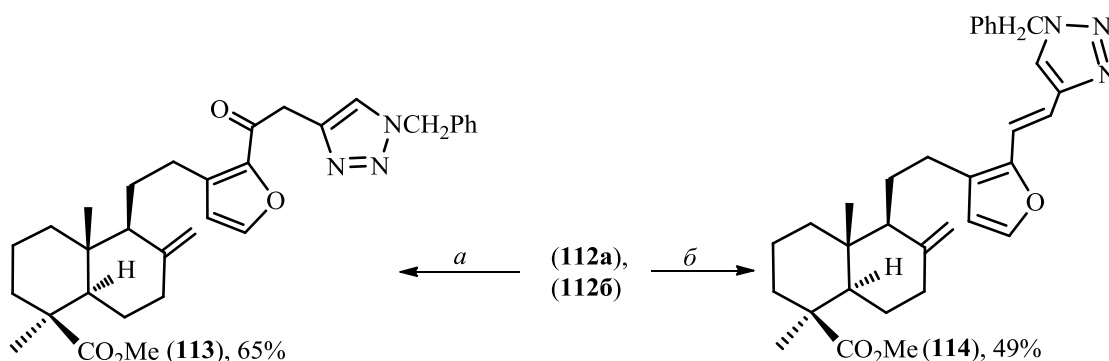
Схема 20



Окислением спиртов (**112a**)-(**112f**) реагентом Десс-Мартина получен 1'-кетопроизводное (**113**) (схема 21). Стереоизомерные спирты (**112a**)-(**112f**) превращали в индивидуальный (*E*)-

триазолилвиниллабданоид (**114**) обработкой их метансульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина и каталитического количества 4-диметиламинопиридина.

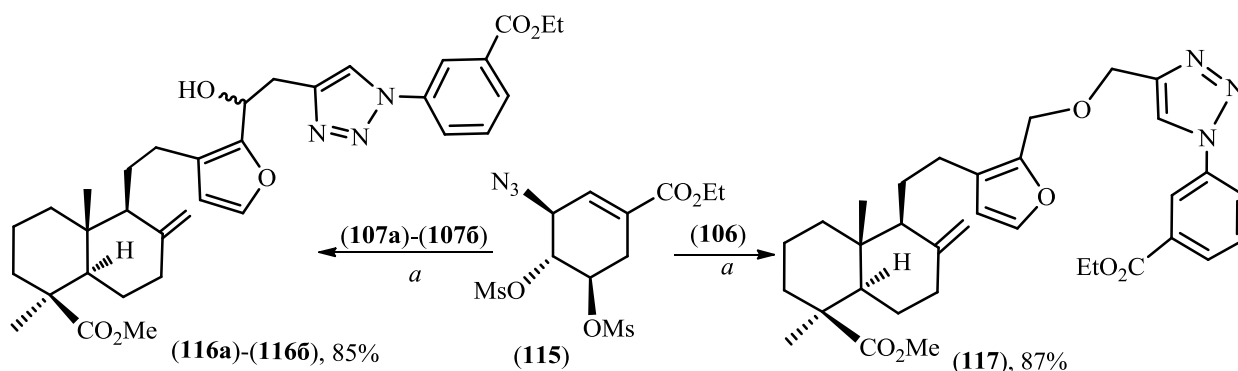
Схема 21



а: периодинан Десса-Мартина,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ ; б:  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{EtOAc}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 ч, затем  $20^\circ\text{C}$ .

1,3-Диполярное циклоприсоединение азида (**115**) к алкинам (**107a**)-(**107f**) в присутствии  $\text{CuI}$  и диизопропиламина сопровождалось элиминированием сульфоноксизаместителя и ароматизацией; образовывались 16-(1-гидрокси-2-{1-[3-(этоксикарбонил)фенил]-1,2,3-триазол-4-ил}этил)лабдатриены (**116a**)-(**116f**) (схема 22). Аналогично, в реакции азида (**115**) с алкином (**106**) получен 1,2,3-триазол (**117**) с ароматическим заместителем.

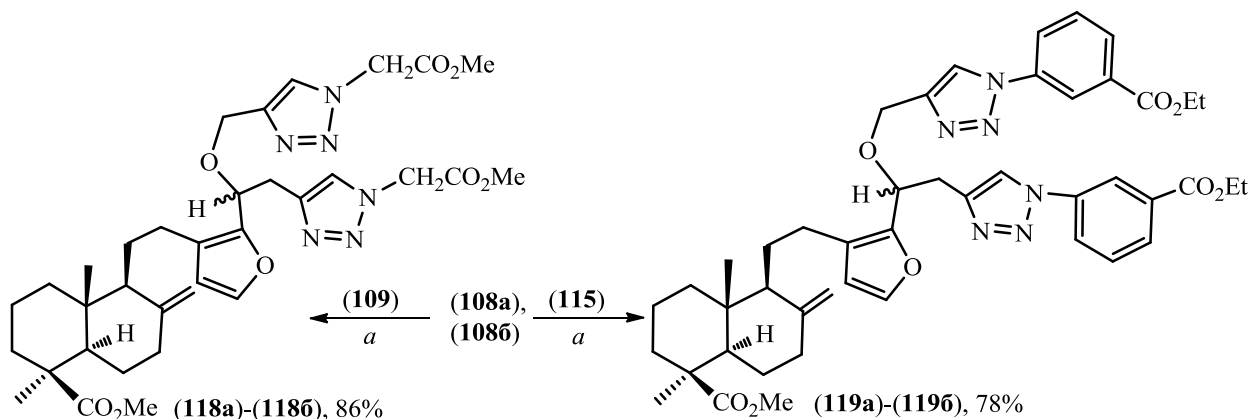
Схема 22



а: 10 моль. %  $\text{CuI}$ ,  $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $20^\circ\text{C}$ .

Лабданоидные бис-триазолы (**118a**)-(**118f**) и (**119a**)-(**119f**) получены реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения диалкинов (**108a**)-(**108f**) с метил-2-азидоацетатом (**109**) и азидоциклогексеном (**115**) соответственно (схема 23).

Схема 23



а: 10 моль. %  $\text{CuI}$ ,  $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $20^\circ\text{C}$ .

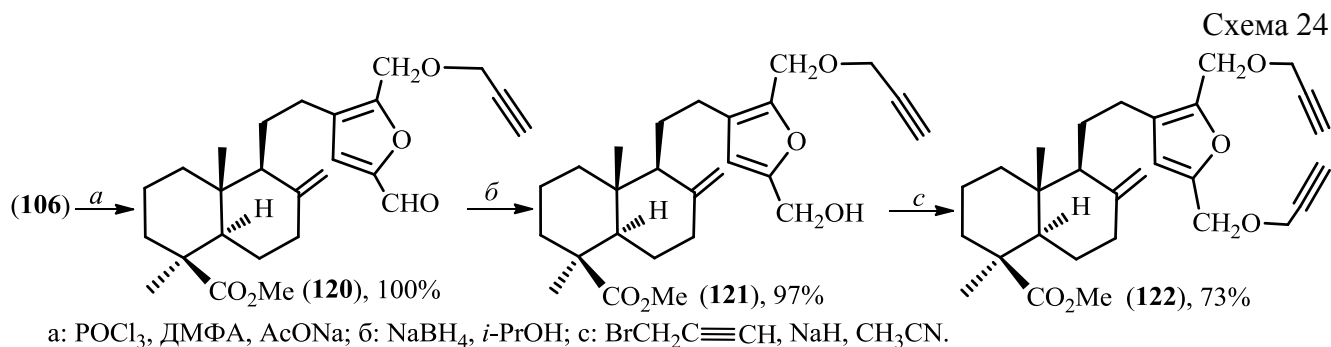
## 5. Синтез 1,2,3-триазолсодержащих хиральных макроциклических фуранолабданоидов

Нами впервые изучена возможность получения макроциклических производных лабдановых дитерпеноидов с помощью Cu(I)-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Поставленные в задачу синтеза макроциклические соединения рассматривались как с позиции получения веществ с выраженной биологической активностью, так и создания соединений, обладающих свойствами селективных комплексантов катионов металлов.

Синтез целевых соединений выполнен с использованием конвергентной стратегии, включающей получение диазидов [1,5-диазопентан, 1,10-диазодекан, 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этан и 1,2-бис-(2-азидоэтокси)этан], диалкиниллабданоидов и их 1,3-диполярное циклоприсоединение. В качестве диалкиниллабданоидов, в дополнение к диацетиленам (**108a**)-(**108b**), синтезированы производные ламбертиановой кислоты 4 типов с оксипропаргильными и метилоксипропаргильными заместителями при атомах углерода C-17, C-18 и C-15, C-16 соответственно.

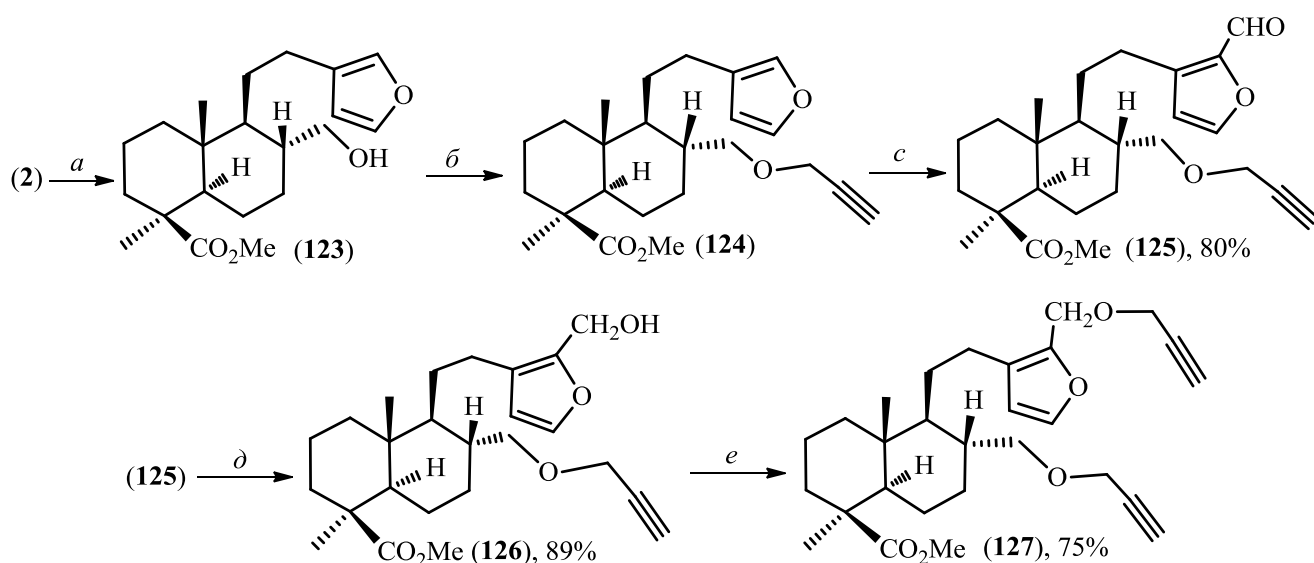
### 5.1. Синтез диалкиниллабданоидов

Синтез 15,16-дипропаргилноксиметиллабда-8(17),13,14-триена (**122**) из пропаргилфурилового эфира (**106**) приведен на схеме 24. Последний получен из метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) последовательностью превращений, частично описанной в схеме 19, включающей формилирование (**2**), восстановление метил 16-формилламбертианата боргидридом натрия в метаноле и O-алкилирование соответствующего спирта пропаргилом бромистым в ДМФА в присутствии гидрида натрия. Аналогичную последовательность реакций применили для введения пропинилоксиметильного заместителя по C-15.



Исходным соединением в синтезе метил 16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]-17-(проп-2-ин-1-илокси)лабдадиена (**127**) являлся спирт (**123**), полученный стереоселективным гидроборированием метилламбертианата (**2**) с последующей обработкой щелочным раствором пероксида водорода (схема 25). Взаимодействие (8*R*)-гидроксилабдадиена (**123**) с пропаргилом бромистым проводили в ДМФА в присутствии гидрида натрия, выход соединения (**124**) составил 63%. Дальнейшими превращениями по фурановому циклу, аналогичными выше приведенным в синтезе соединения (**122**), получен диацетилен (**127**).

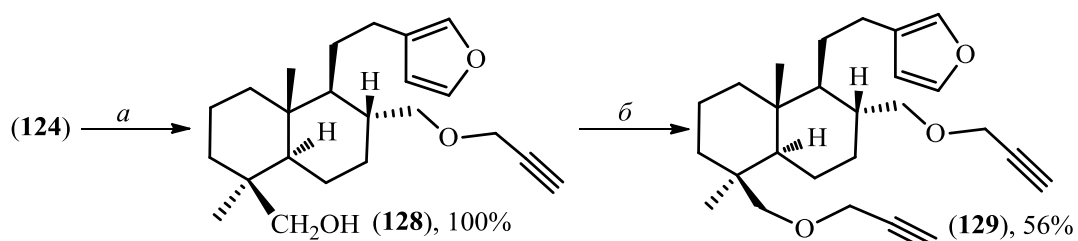
Схема 25



а:  $B_2H_6$  (из  $NaBH_4$  и  $BF_3 \cdot OEt_2$ ), ТГФ, затем  $NaOH-H_2O_2$ ,  $20^\circ C$ , 16 ч; б:  $BrCH_2C\equiv CH$ ,  $NaH$ , ДМФА,  $0^\circ C$ , затем  $rt$ , 4 ч; с:  $POCl_3$ , ДМФА,  $AcONa$ ,  $20^\circ C$ , 48 ч; д:  $NaBH_4$ ,  $MeOH$ ,  $20^\circ C$ , 24 ч; е:  $BrCH_2C\equiv CH$ ,  $NaH$ ,  $CH_3CN$ ,  $0^\circ C$ , затем  $rt$ , 24 ч.

В синтезе 17,18-дипропаргилоксиламбертианата (**129**) соединение (**124**) превращали в спирт (**128**), с количественным выходом, восстановлением алюмогидридом лития в ТГФ (схема 26). Взаимодействием последнего с пропаргилбромидом в ДМФА в присутствии гидроксида натрия получен диалкиниллабданоид (**129**).

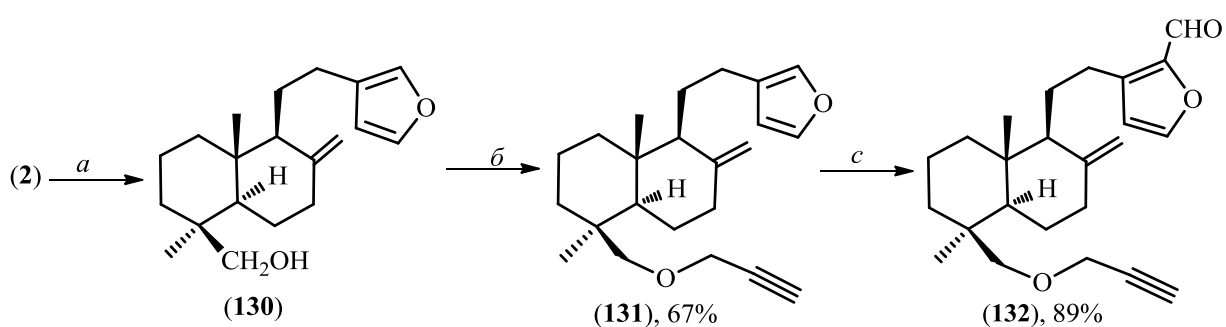
Схема 26



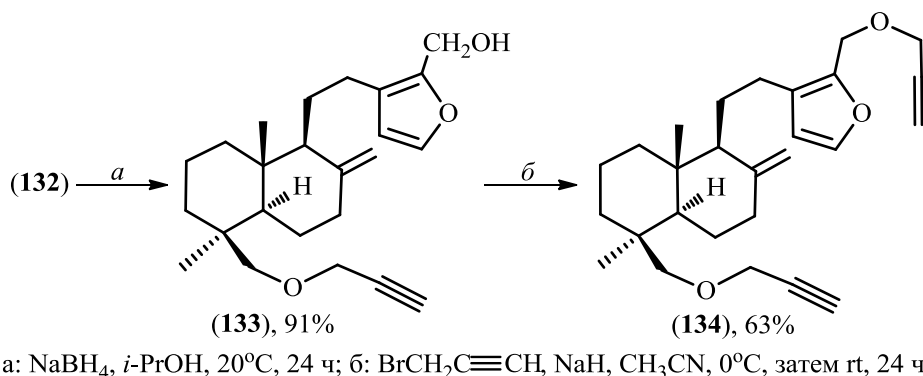
а:  $LiAlH_4$ , ТГФ,  $60^\circ C$ , 4 ч; б:  $BrCH_2C\equiv CH$ ,  $NaH$ , ДМФА,  $0^\circ C$ , затем  $rt$ , 20 ч.

В синтезе 18-пропаргилокси-16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]лабдатриена (**134**) из метилламбертианата (**2**), ранее описанными типами превращений, первоначально получен пропаргилловый эфир по атому углерода С-18 (**131**), а затем введен пропаргил оксиметильный заместитель в фурановый цикл (схема 27 и 28).

Схема 27

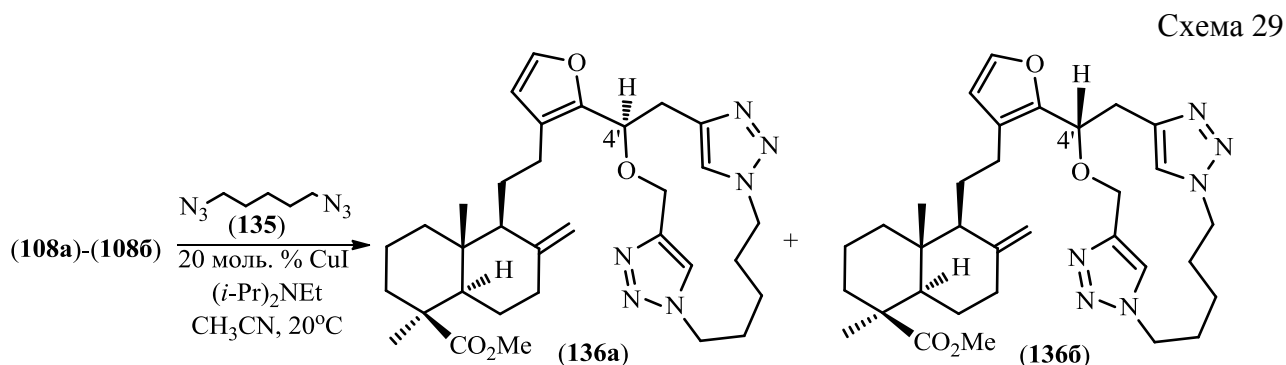


а:  $LiAlH_4$ , ТГФ,  $60^\circ C$ , 4 ч; б:  $BrCH_2C\equiv CH$ ,  $NaH$ , ДМФА,  $0^\circ C$ , затем  $rt$ , 20 ч; с:  $POCl_3$ , ДМФА,  $AcONa$ ,  $20^\circ C$ , 48 ч.



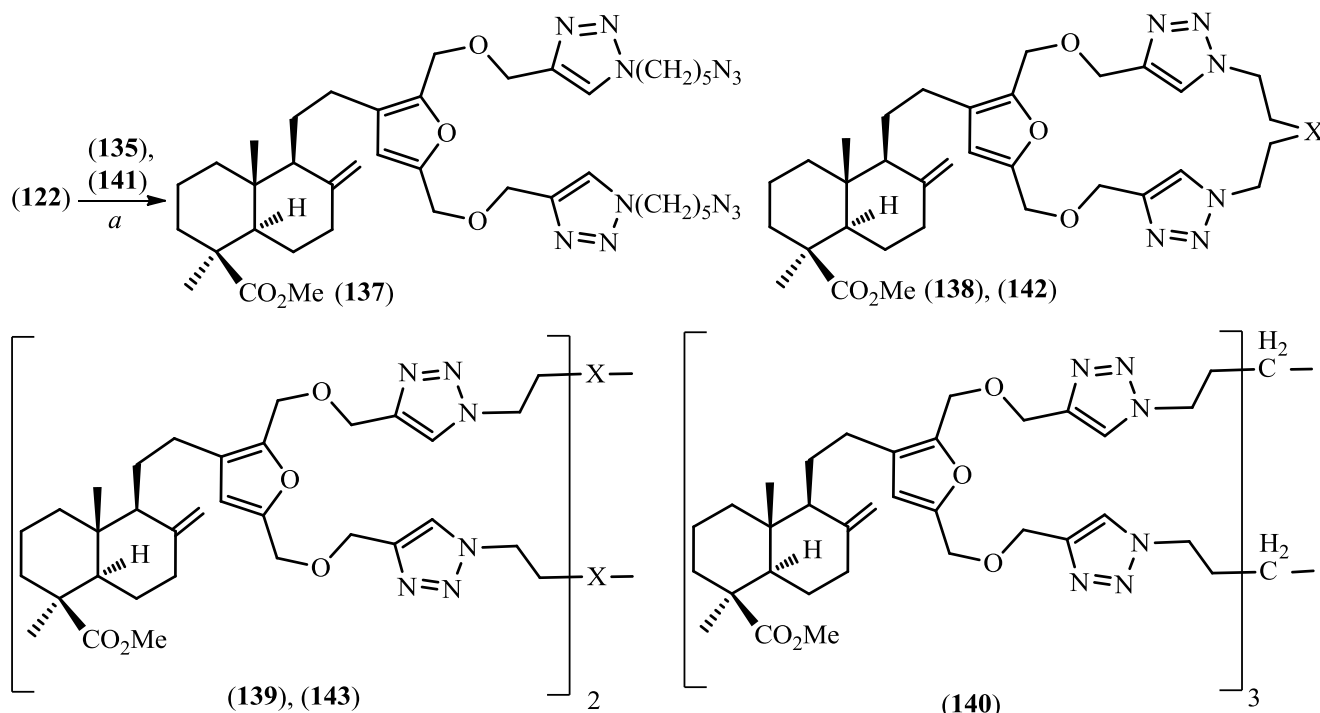
## 5.2. Cu-Катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение диалкиниллабданоидов с диазидами

Реакцию диацетиленов (108a)-(108б) с 1,5-диазидопентаном (135) (1 экв.) проводили в присутствии  $\text{CuI}$  и диизопропилэтиламина в ацетонитриле [0.05 М раствор соединений (108a)-(108б)] при комнатной температуре (схема 29). Из реакционной смеси выделены макроциклические соединения (136a)-(136б) в виде смеси диастереомеров, по атому С-4' с общим выходом 57%.



При проведении реакции 15,16-дипропаргилосиметиллабда-8(17),13,14-триена (122) с 1,5-диазидопентаном (135) (1 экв.) в системе растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$  [20:1, 0.05 М раствор (122)] в присутствии  $\text{CuSO}_4$  и аскорбата натрия полная конверсия исходного соединения наблюдалась за 10 часов (схема 30). Колоночной хроматографией реакционной смеси на силикагеле выделены четыре продукта: диазид (137) (выход 7%), макроциклическое соединение (138) (выход 13%), циклодимер (139) (выход 42%) и циклотример (140) (выход 20%). Оптимизация макроциклизации путем уменьшения концентрации (122) до 0.01 моль/л позволила получить целевой продукт (138) с выходом 68%, при этом время проведения реакции составило 90 ч. Дополнительно из реакционной смеси выделено димерное соединение (139) с выходом 12%.

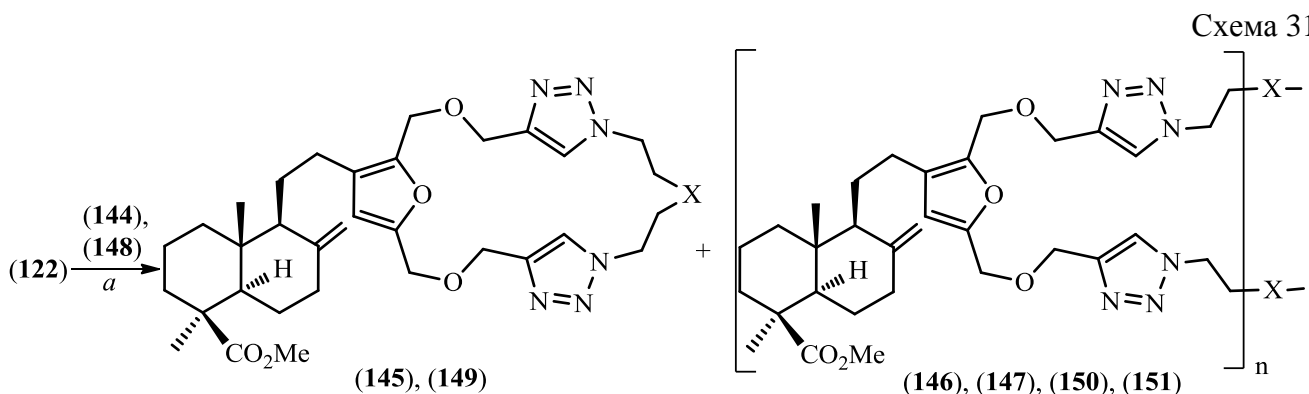
В реакции диалкина (122) с 1,10-диазидодеканом (141), в последних условиях, получены макроциклическое соединение (142) и циклодимер (143) с выходами 53% и 30% соответственно.



(135) - N<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N<sub>3</sub>; (141) - N<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>N<sub>3</sub>; X = CH<sub>2</sub>: (138)-(139); (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> (142)-(143).

a: 40 моль. % CuSO<sub>4</sub>, NaAsc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40<sup>0</sup>C.

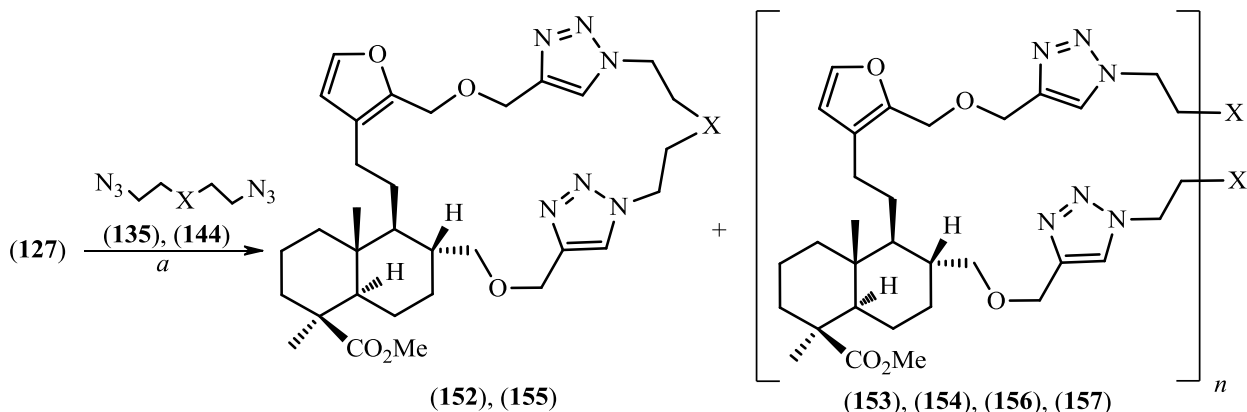
В реакции диалкиниллабданоида (122) с 1-азидо-2-(2-азидоэтокс)этаном (144) макроцикл (145) выделен с выходом 38% (схема 31). Выходы циклодимера (146) и циклотримера (147) составили 23% и 26% соответственно. Практически аналогичные результаты получены в реакции (122) с 1,2-бис(2-азидоэтокс)этаном (148); макроциклические соединения (149), (150) и (151) получены с выходами 32%, 10% и 31% соответственно.



a: 40 моль. % CuSO<sub>4</sub>, NaAsc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40<sup>0</sup>C.

(144) - N<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sub>3</sub>; (148) - N<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sub>3</sub>; X=O: (145)-(147); O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O: (149)-(151); n=2 (146), (150); 3 (147), (151).

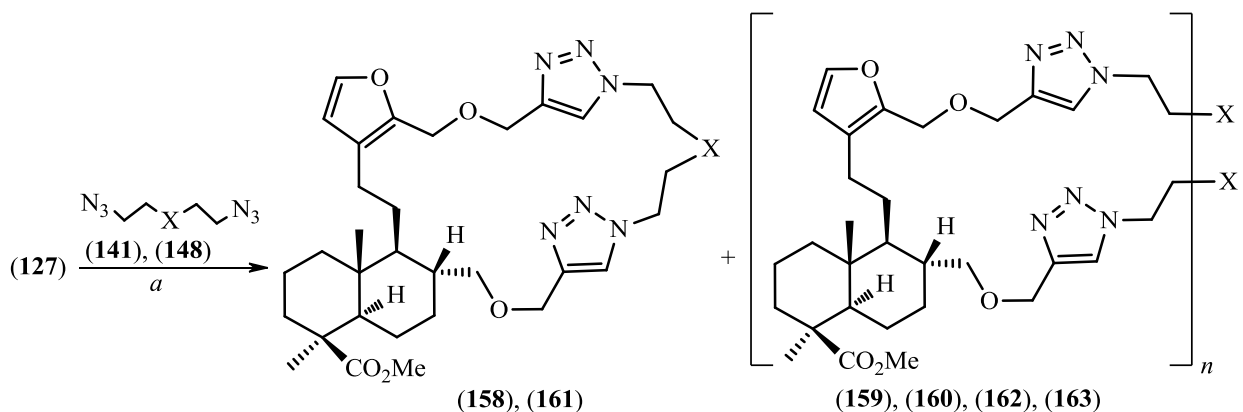
Реакцию 16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]-17-(проп-2-ин-1-илокси)лабдадиена (127) с 1,5-диазидопентаном (135) проводили в ранее описанных условиях. Колоночной хроматографией выделено три продукта: макроциклическое соединение (бистриазол) (152) (29%), тетратриазол (153) (15%) и гексатриазол (154) (7%) (схема 32). Взаимодействие диалкина (127) с 1-азидо-2-(2-азидоэтокс)этаном (144) протекало более селективно, выход макроциклических соединений (155), (156) и (157) составил 47%, 15% и 16% соответственно.



a: 40 моль. % CuSO<sub>4</sub>, NaAsc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40<sup>0</sup>С.

X=CH<sub>2</sub>: (135), (152)-(154); O: (144), (155)-(157); n=2 (153), (156); 3 (154), (157).

В реакции соединения (127) с 1,10-диазидодеканом (141) продукт макроциклизации (158) получен с выходом 49%, выходы тетратриазола (159) и гексатриазола (160) составили 19% и 8% соответственно (схема 33). 1,3-Диполярное циклоприсоединение 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана (148) к дипропаргилламбертианату (127) протекало с образованием макроцикла (161), циклодимера (162) и циклотримера (163), выделенные с выходами 31%, 11% и 27% соответственно.

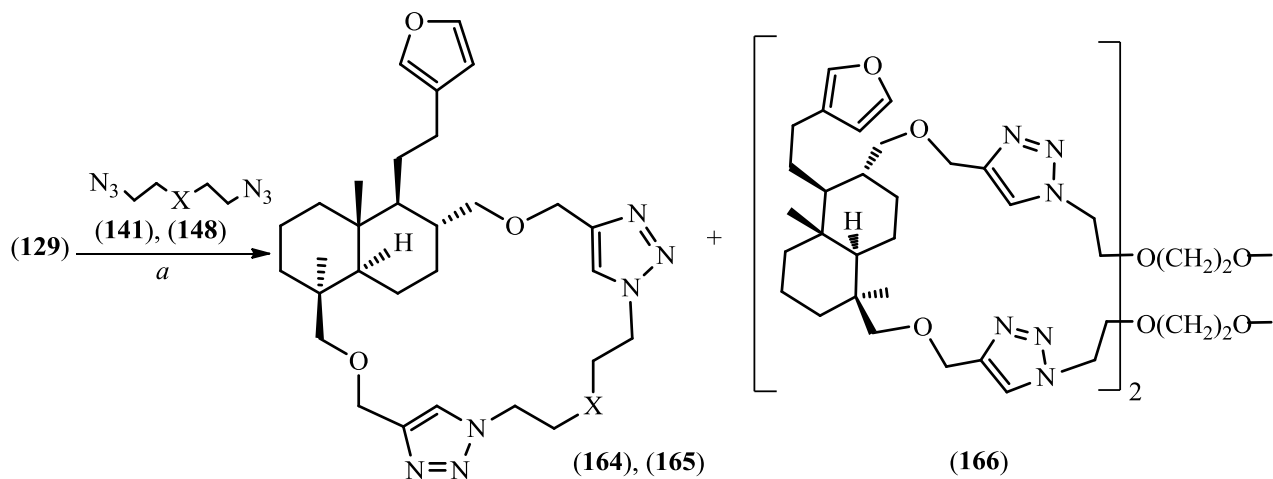


a: 40 моль. % CuSO<sub>4</sub>, NaAsc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40<sup>0</sup>С.

X=(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>: (141), (158)-(160); O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O: (148), (161)-(163); n=2 (159), (162); 3 (160), (163).

Взаимодействие 17,18-дипропаргиллоксиламбертианата (129) с 1,5-дiazидопентаном (135), в ранее описанных условиях, протекало с образованием сложной смеси олигомерных продуктов. Поэтому, далее реакции макроциклизации проводили с диазидами с более длинным линкером – 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном (148) и 1,10-дiazидодеканом (141), которые добавляли в реакционную смесь порциями по 0.1 экв. с интервалом 10 часов.

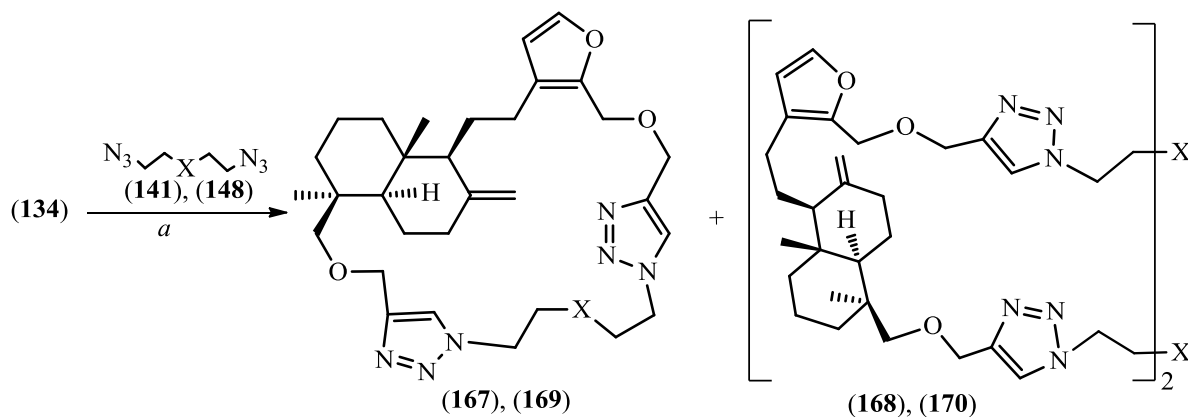
Проведение взаимодействия (129) с 1,10-дiazидодеканом (141), согласно выше приведенной методике, позволило, в качестве основного продукта реакции, получить макроциклическое соединение (164), выделенное колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 47% (схема 34). В реакции диацетилена (129) с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном (148), в аналогичных условиях, помимо продукта макроцикликации (165) (выход 29%) получен циклодимер (166) с выходом 41%.



a: 40 моль. %  $\text{CuSO}_4$ , NaAsc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ ;  $\text{X}=(\text{CH}_2)_6$ : (141), (164);  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$  (148), (165).

18-Пропаргилокси-16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]ламбертианат (134) в реакции с 1,10-диазидодеканом (141) дает макроциклическое соединение (167) и тетратриазол (168) с выходами 12% и 36% соответственно (схема 35). В взаимодействии (134) с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном (148) макроцикл (169) и циклодимер (170) получены с выходами 12%.

Схема 35



a: 40 моль. %  $\text{CuSO}_4$ , NaAsc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$ ;  $\text{X}=(\text{CH}_2)_6$ : (141), (167), (168);  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$  (148), (169), (170).

Изучение процессов комплексообразования макроциклических соединений (152), (155), (158) и (161) проводили методами  $^1\text{H}$  ЯМР- и УФ- (метод молярных отношений) спектроскопии. При добавлении  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$  (1 экв.) к раствору указанных соединений в  $\text{CD}_3\text{OD}$  в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдался заметный слабопольный сдвиг сигналов, отвечающих протонам триазольных циклов на  $\Delta\delta$  0.22-0.61 м.д. и для соседних с ними мостиковых метиленовых групп на  $\Delta\delta$  0.11-0.17 м.д.. В полученных УФ-спектрах растворов соединений (152), (155), (158) и (161) с ионом ртути (II) изобестические точки отсутствуют и наблюдается появление новой полосы поглощения в виде плеча в области 253 нм. Наиболее отчетливые изменения в спектрах поглощения макроциклов (152), (155), (158) и (161) в растворах при изменении в них концентрации соли ртути наблюдалось при длинах волн 218-219 нм и 275-278 нм.

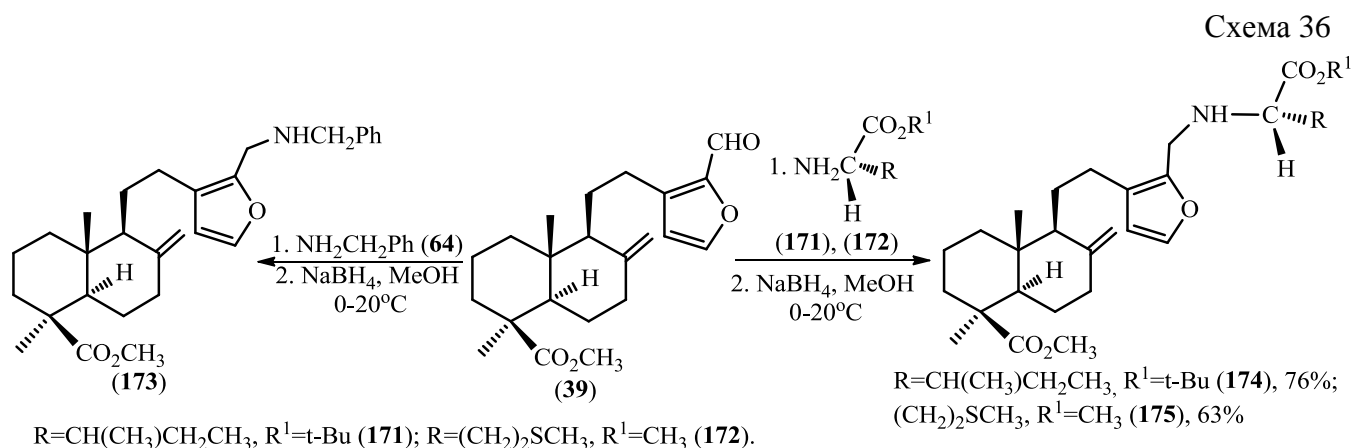


## 6. Реакции производных ламбертиановой кислоты со структурными изменениями фуранового цикла

### 6.1. Синтез фурфуриламидов лабданового типа и их внутримолекулярная циклизация

Для синтеза структурных аналогов кантаридинимидов – известных ингибиторов фосфатаз 1 (PP1), 2A (PP2A) и PP2B – исследована внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера N-замещенных алкениламетил-15,16-эпокси-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдатриенов.

Синтез метил 16-[(N-бензил)аминометил]- (173) и 16-[(N-((1-алкоксикарбонил)алканил))аминометил]лабданоидов (174)-(175) выполнен по «one pot» протоколу, включающему взаимодействие метил 16-формиллабдатриена (39) с первичными аминами в присутствии AcONa и AcOH и последующее восстановление образующегося имида боргидридом натрия в метаноле (схема 36).



Взаимодействия фурфуриламинов (173)-(175) с малеиновым ангидридом проводили в бензоле при комнатной температуре (схема 37). Продуктами реакций во всех случаях являлись экзо-аддукты, представляющие собой смесь двух диастереомеров (1S,5S,6R,7S)- (176a)-(178a) и (1R,5R,6S,7R)-конфигурации (176b)-(178b), соотношение которых зависело от заместителя при атоме азота (таблица 2).

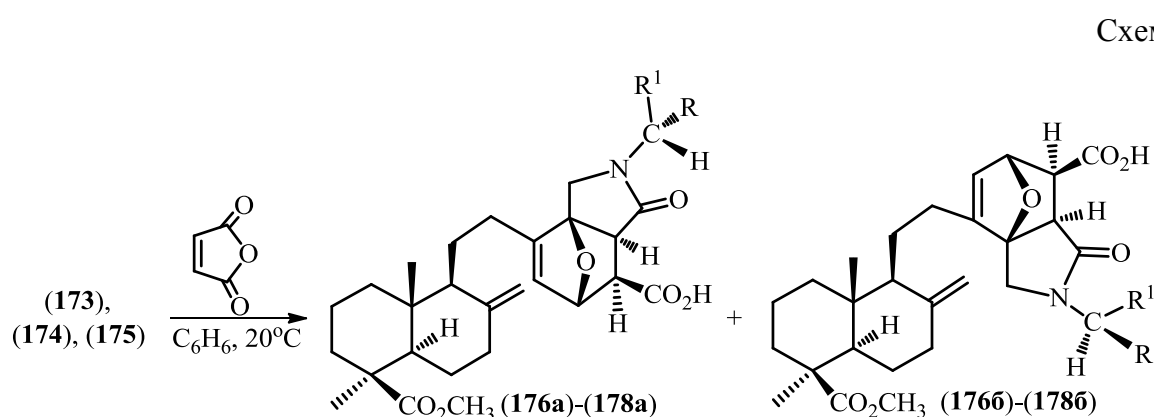


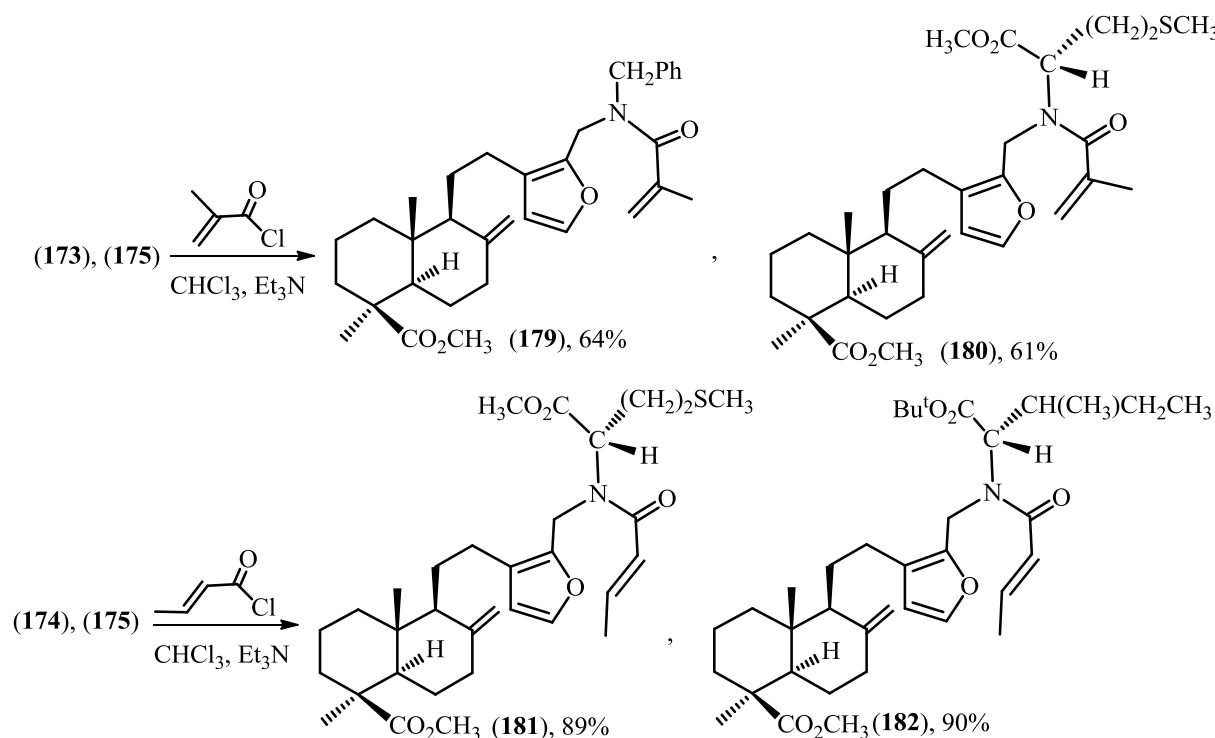
Таблица 2. Взаимодействие фурфуриламинов (173)-(175) с малеиновым ангидридом

№ продуктов	R	R <sup>1</sup>	Выход	Соотношение (1S,5S,6R,7S) : (1R,5R,6S,7R)
(176a), (176b)	Ph	H	84%	1 : 1
(177a), (177b)	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> -t-Bu	73%	2.3 : 1
(178a), (178b)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	70%	2.2 : 1

Ацилирование фурфуриламинов (173) и (175) метилакрилоилхлоридом проводили в хлороформе в присутствии триэтиламина, получены соответствующие фурфуриламиды (179) и

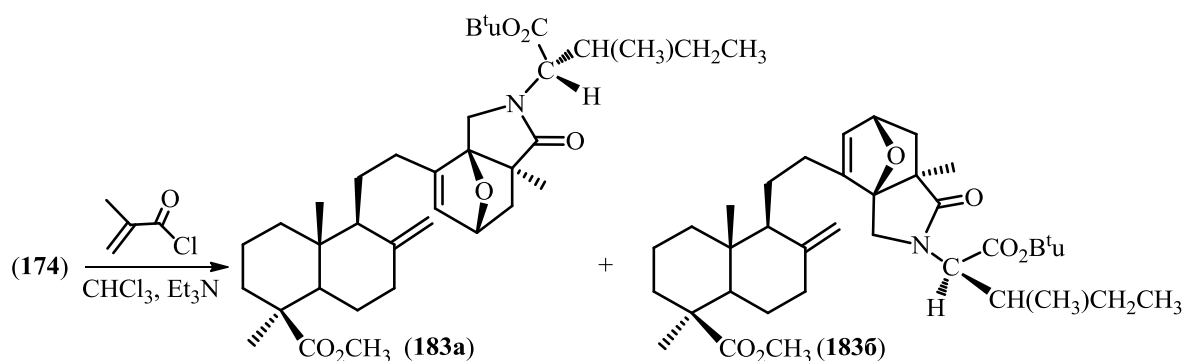
(180) (схема 38). В аналогичных условиях осуществлено взаимодействия соединений (174) и (175) с хлорангидридом кротоновой кислоты.

Схема 38

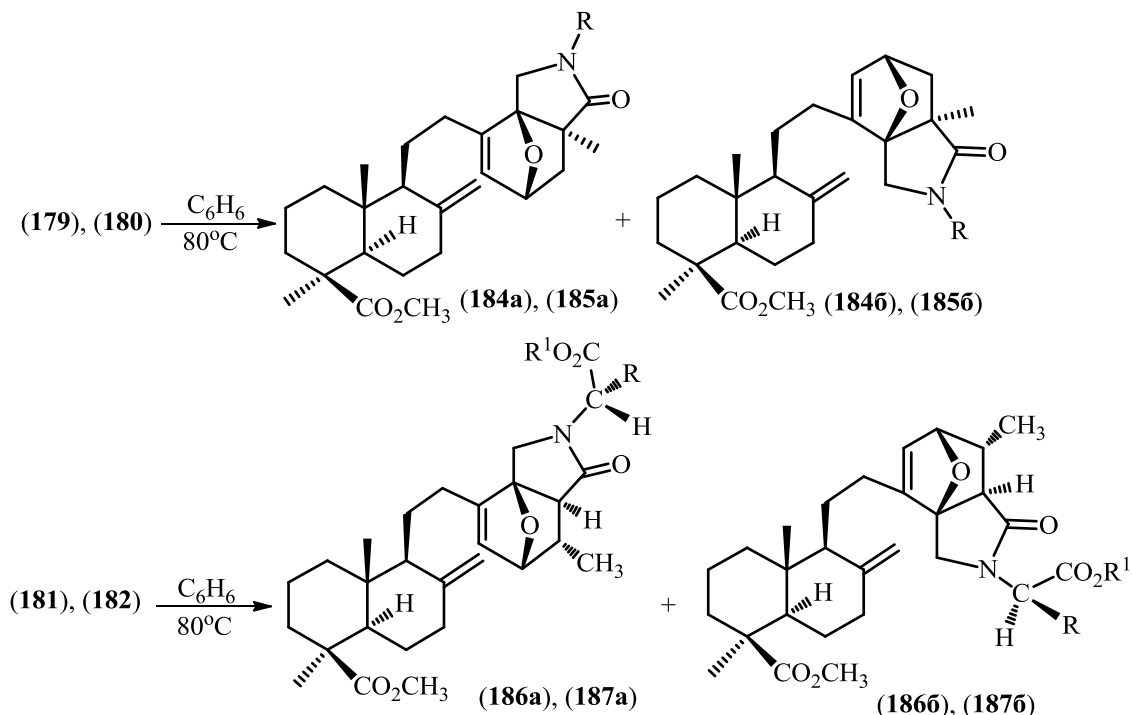


Взаимодействие соединения (174) с метилакрилоилхлоридом в хлороформе в присутствии триэтиламина при комнатной температуре протекало с образованием продуктов [4+2]-циклоприсоединения (183а) и (183б) (схема 39). Соотношение (1*R*,5*S*,7*R*)- (183а) и (1*S*,5*R*,7*S*)-диастереоизомеров (183б) практически равно эквивалентное, общий выход 89%.

Схема 39

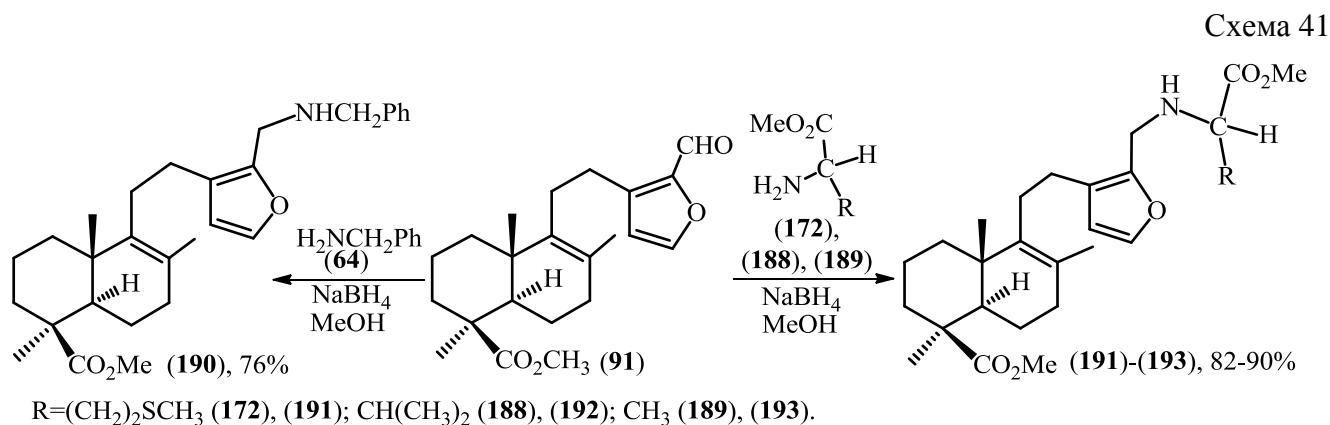


Внутримолекулярная циклизация соединений (179)-(182) протекала при кипячении в бензоле (8-25 ч) (схема 40). Аналогично, ранее проведенным внутримолекулярным реакциям Дильса-Альдера, образовывались исключительно *экзо*-аддукты, представляющие собой смесь двух диастереомеров; (1*R*,5*S*,7*R*)- и (1*S*,5*R*,7*S*)-конфигурации в случае (184а), (184б)-(185а), (185б) и (1*S*,5*S*,6*S*,7*R*)- и (1*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-конфигурации для (186а), (186б)-(187а), (187б). Выходы продуктов составили 75-89%, соотношение изомеров близко к равноэквивалентному [от 1.2:1 для (186а), (186б) до 1:1 для (187а), (187б)]. Стереизомеры (185а), (185б)-(187а), (187б) выделены колоночной хроматографией на силикагеле в индивидуальном виде.

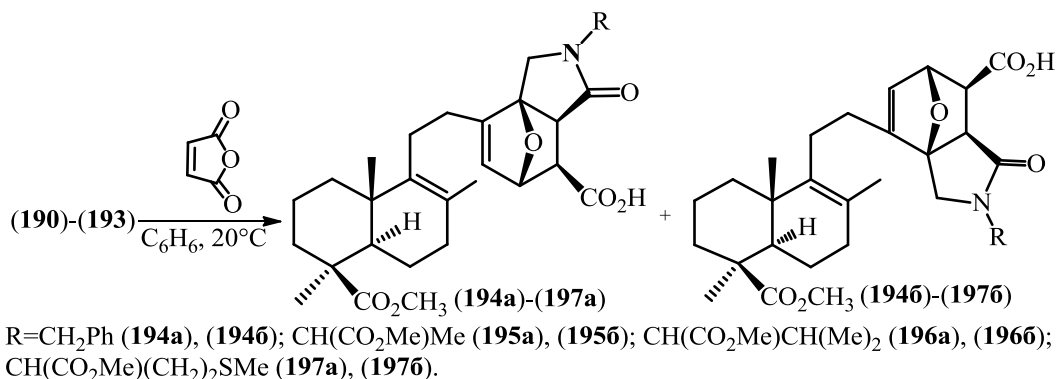


R=CH<sub>2</sub>Ph (**184a**)-(184b), 75%; R=CH(CO<sub>2</sub>Me)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> (**185a**)-(185b), 85%; R=CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=t-Bu (**186a**)-(186b), 89%; R=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub> (**187a**)-(187b), 85%.

С целью расширения ряда терпенилсодержащих эпоксиизоиндолонов, и вместе с тем, установления влияния природы заместителя в диеновом фрагменте на выход и состав продуктов внутримолекулярного циклоприсоединения, изучаемую реакцию проводили с фурфурамидами, полученными из метилового эфира фломизоиковой кислоты. Для этого, восстановительным аминированием альдегида (**91**) бензиламином (**64**) и метиловыми эфирами α-аминокислот (**172**), (**188**) и (**189**), в ранее описанных условиях, получены производные 16-аминометил-15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриен-18-овой кислоты (**190**)-(193) (схема 41).

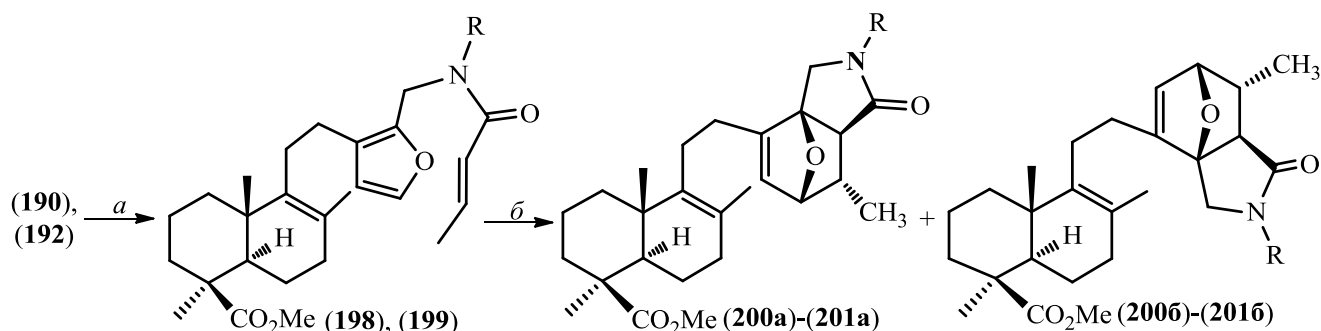


В реакциях 16-аминометильных производных метилового эфира фломизоиковой кислоты (**190**)-(193) с малеиновым ангидридом в бензоле при 20°C 6-карбокси-1,7-эпоксиизоиндолоны (**194a**), (**194b**)-(197a), (**197b**) получены с выходами 72-96% (схема 42). Образовались исключительно *экзо*-аддукты с (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)- (**194a**)-(197a) и (1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-конфигурациями (**194b**)-(197b). Соотношение диастереомеров (**194a**), (**194b**)-(197a), (**197b**) составило 1:1, 3:1, 2,6:1 и 4:1 соответственно.



Ацилирования фурфуриламинов (190) и (192) хлорангидридом кротовой кислоты в хлороформе в присутствии Et<sub>3</sub>N давали соответствующие фурфуриламиды (198) и (199) (схема 43). Внутримолекулярную циклизацию непредельных амидов (199) и (198) проводили при кипячении в бензоле и толуоле соответственно. Получены 6-метил-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]дец-8-ен-4-оны (200a), (2006)-(201a), (2016) экзо-строения. Соотношение изомеров с (1*S*,5*S*,6*S*,7*R*)- (200a)-(201a) и (1*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-конфигурацией (2006)-(2016) составило 1:1 и 1.8:1 соответственно.

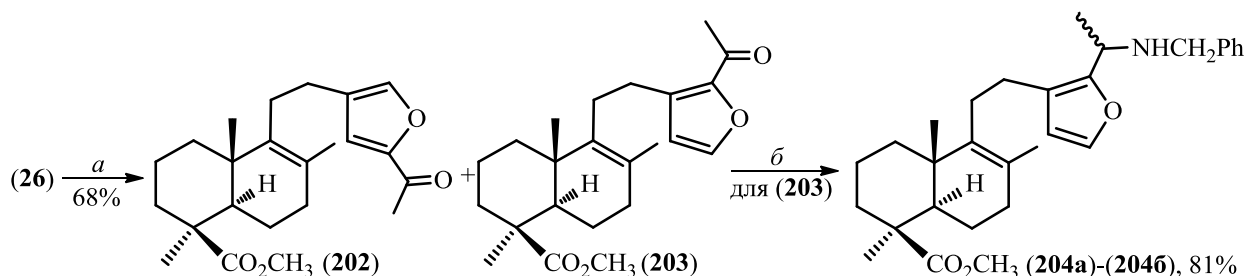
Схема 43



a: хлорангидрид кротовой кислоты, CHCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, 0°C; б: бензол или толуол, кипячение, 10 ч.  
R=CH<sub>2</sub>Ph (198), 49%; (200a), (2006), 77%. R=CH(CO<sub>2</sub>Me)CH(Me)<sub>2</sub> (199), 73%; (201a), (2016), 69%.

Для исследования влияния заместителя в линкере, соединяющего диенофильный и диеновый фрагменты в N-алкенилфурфуриламидах, на протекание внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения получен метил 16-ацетилфуранолабданоид (203) (схема 44). Последний выделен из смеси его с изомером (202) (соотношение 1.6:1), полученной ацелированием (26) уксусным ангидридом в присутствии Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>. Взаимодействие (203) с бензиламином (64) проведено в присутствии NaBH<sub>4</sub> и Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>, получен 16-(1-бензиламино-этил)фуранолабданоид в виде смеси 16a(*R*)- (204a) и 16a(*S*)-диастереоизомеров (2046).

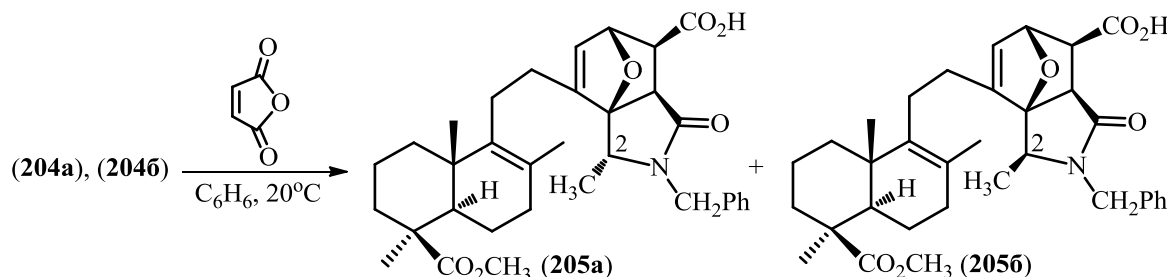
Схема 44



a: (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; б: NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph (64), NaBH<sub>4</sub>, Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>, ТГФ.

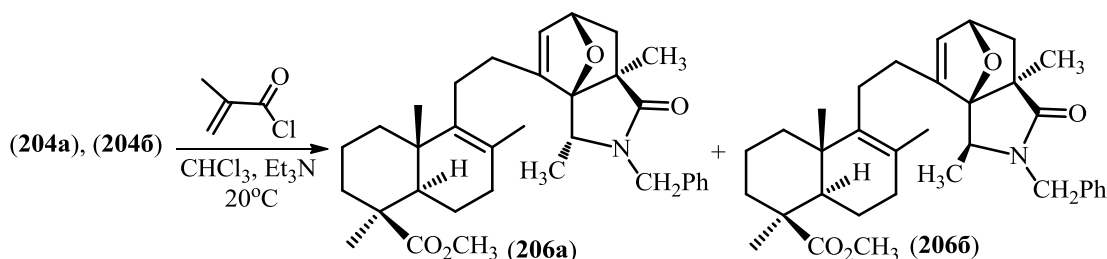
Взаимодействие фурфуриламинов (**204a**) и (**204b**) с малеиновым ангидридом в бензоле при 20°C дает 2-метил-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]-децены с (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,7*R*)- (**205a**) и (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-конфигурацией (**205b**), различающихся ориентацией в пространстве заместителя в положении С-2 (выход 86%, соотношение 1:1) (схема 45).

Схема 45



Аналогично, взаимодействие фурфуриламинов (**204a**) и (**204b**) с 2-метил-акрилоилхлоридом в хлороформе в присутствии триэтиламина дает 2-метил-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]-децены (1*R*,2*R*,5*S*,7*S*)- (**206a**) и (1*R*,2*S*,5*S*,7*S*)-конфигурации (**206b**) (выход 86%, соотношение 1:1) (схема 46).

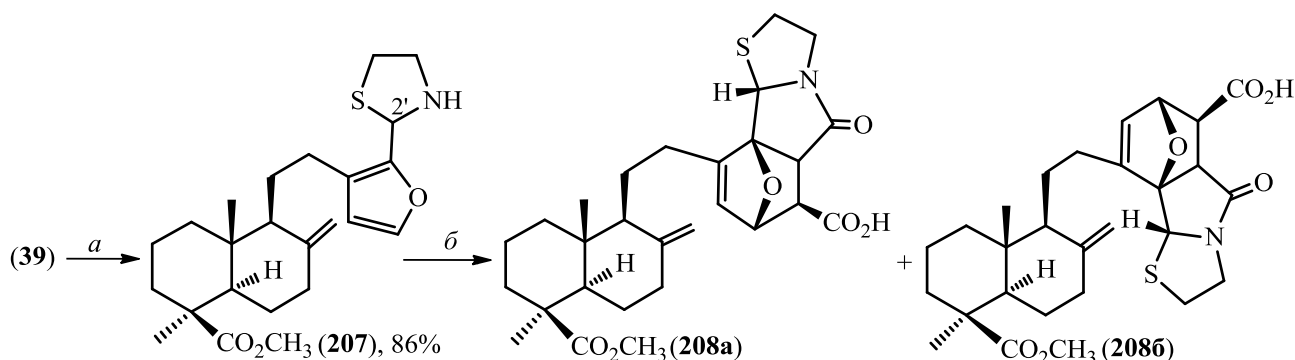
Схема 46



Включение атома азота в *N*-фурфуриламидах в циклическую систему открывает возможность синтеза эпоксиизоиндолонов, аннелированных различными гетероциклами.

Метил-16-(тиазолидин-2-ил)ламбертианат (**207**) получен реакцией альдегида (**39**) с гидрохлоридом цистеинамина при кипячении в бензоле в присутствии триэтиламина (схема 47). Соединение (**207**) при взаимодействии с малеиновым ангидридом в хлороформе при 20°C дает продукты внутримолекулярной циклизации. Последние – 6-карбоксиипокси-гексагидротиазоло[2,3-*a*]изоиндолиноны (**208a**) и (**208b**) – являются *экзо*-аддуктами с (5*aS*,6*R*,7*S*,9*aS*,9*bS*)- (**208a**) и (5*aR*,6*S*,7*R*,9*aR*,9*bR*)-конфигурацией (**208b**) (выход 84%, соотношение 1.2:1).

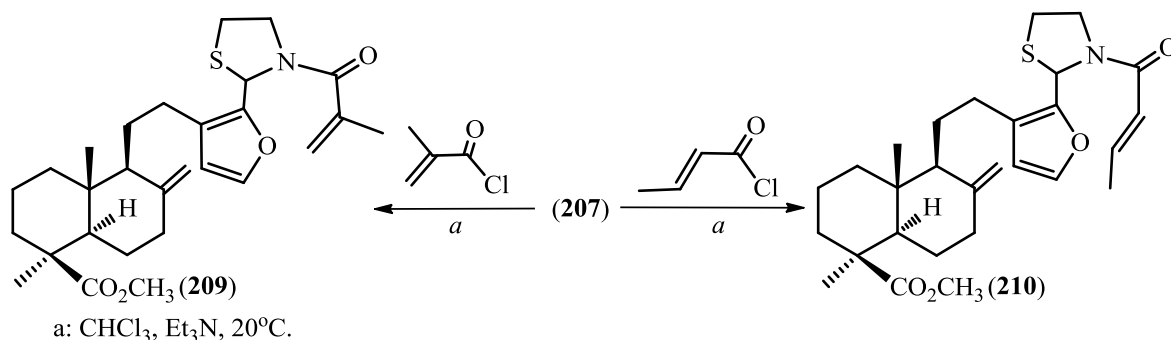
Схема 47



а:  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 80°C; б: малеиновый ангидрид,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 20°C.

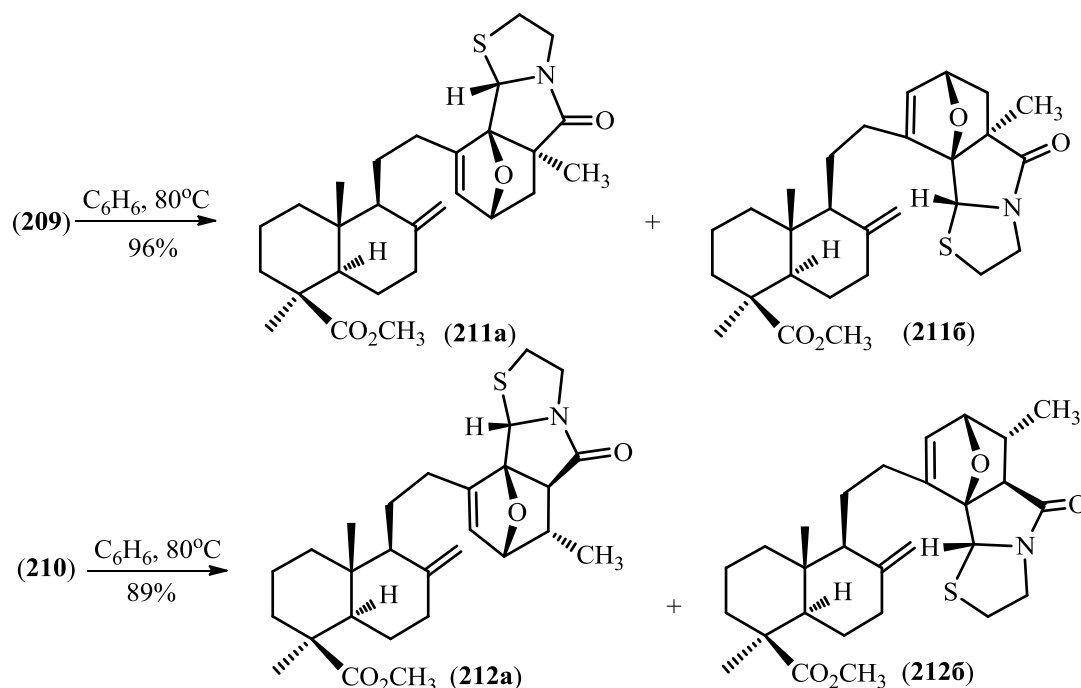
N-Метил-акрилоил- (209) и N-кротоноил-фурилтиазолидин-2-илы (210) получены взаимодействиями соединения (207) с хлорангидами метакриловой и кротоновой кислот в хлороформе в присутствии триэтиламина с выходами 75% и 82% соответственно (схема 48).

Схема 48



Внутримолекулярная циклизация соединений (209) и (210) протекала при кипячении в бензоле, образовывались эпоксигексагидротиазоло[2,3-а]изоиндолоны (211а)-(211б) или (212а)-(212б) (схема 49). Продукты реакций представляли смесь экзо-аддуктов с (5аS,7R,9аR,9bS)- и (5аR,7S,9аS,9bR)-конфигурацией для (211а) и (211б) (соотношение 1.4:1) или (5аS,6S,7R,9аS,9bS)- и (5аR,6R,7S,9аR,9bR)-конфигурацией для (212а) и (212б) (соотношение 1:1).

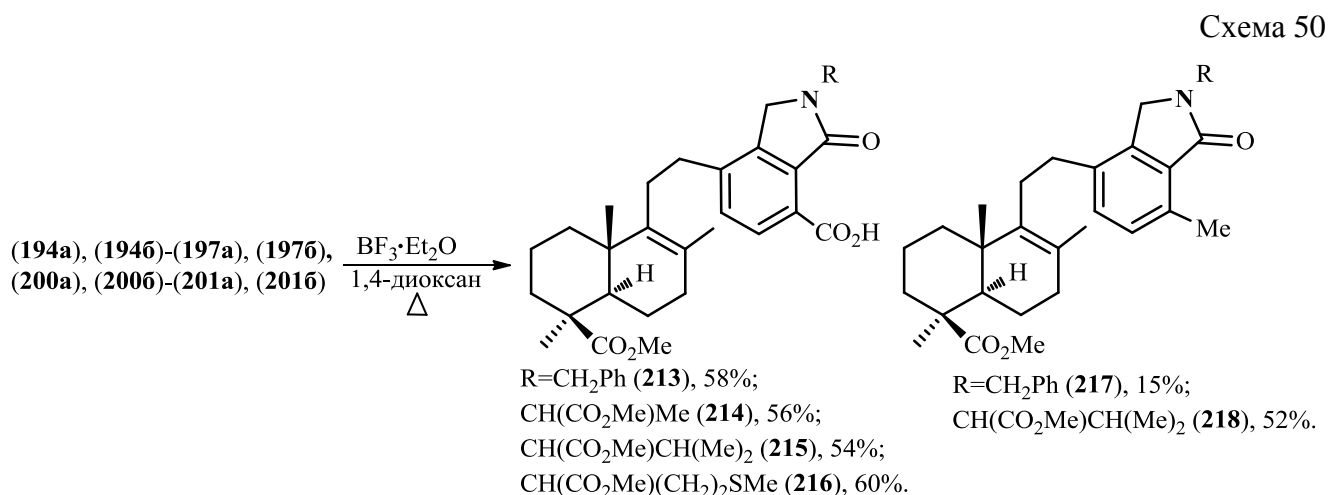
Схема 49



## 6.2. Синтез изоиндолинонов дитерпенового типа

Изоиндолин-1-он входит в состав биологически активных соединений синтетического и природного происхождения. Для получения соединений указанного структурного типа проведена ароматизация, ранее синтезированных, терпенилсодержащих эпоксиизоиндолонов (194а), (194б)-(197а), (197б) и (200а), (200б)-(201а), (201б). Данное превращение реализовали обработкой оксааддуктов BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> в кипящем 1,4-диоксане в течение 2 ч, в результате

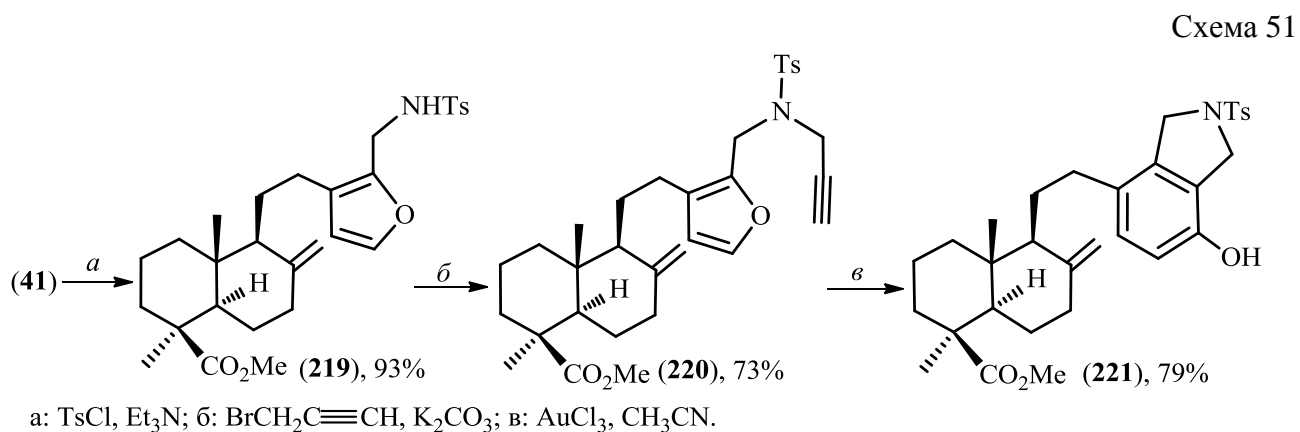
получены только изоиндолин-1-оны (**213**)-(**218**), выход которых после колоночной хроматографии составил 15-60% (схема 50).



### 6.3. Синтез дигидроизоиндолов и дигидроизобензофуранов дитерпенового типа

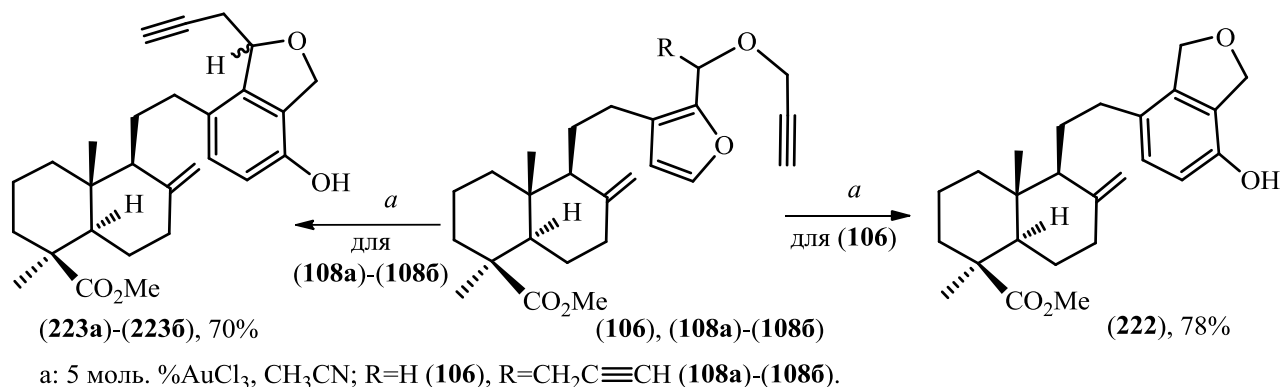
Au(III)-Катализируемая циклоизомеризация алкинилфуранов представляет удобный путь синтеза производных гидроксиизоиндолинов и гидродигидроизобензофуранов. Нами указанная реакция изучена с метил 16-алкинил-, 15,16-диалкинил- и 16-замещенными 15-алкинил-ламбертианатами.

Ключевым соединением в синтезе 7-гидроксиизоиндолина лабданового типа (**221**) являлся метил 16-(аминометил)ламбертианат (**41**), реакцией которого с *p*-толуолсульфохлоридом в хлористом метиле в присутствии триэтиламина получен сульфамид (**219**) (схема 51). Алкилирование соединения (**219**) пропаргиллом бромистым приводило к метил N-тозил-16-(пропаргиламинометил)-ламбертианату (**220**). При обработке (**220**) AuCl<sub>3</sub> (5 моль%) в ацетонитриле образовывался исключительно 4-замещенный 7-гидроксиизоиндолин (**221**).



AuCl<sub>3</sub>-Катализируемая циклоизомеризация пропаргилфурилового эфира лабданового типа (**106**) приводила к единственному продукту – терпеноидному 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофурану (**222**) (схема 52). Циклоизомеризация диацетиленовых производных метилового эфира ламбертиановой кислоты (**108a**)-(**108б**) протекала селективно с участием тройной связи, активированной кислородом, и приводила к терпеноидным 3(*R*)- и 3(*S*)-7-гидрокси-3-(проп-2-ин-1-ил)-1,3-дигидроизобензофуранам (**223a**)-(**223б**).

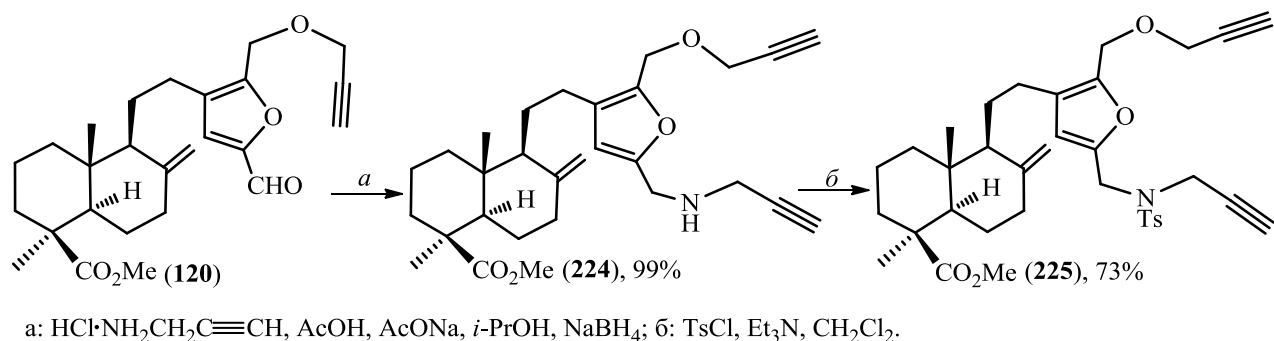
Схема 52



В качестве 15,16-диалкиниллабданоидов использовали производные метилового эфира ламбертиановой кислоты, содержащие пропаргилсульфамидометильный или пропаргилосиметильный заместители при α-атомах углерода фуранового цикла.

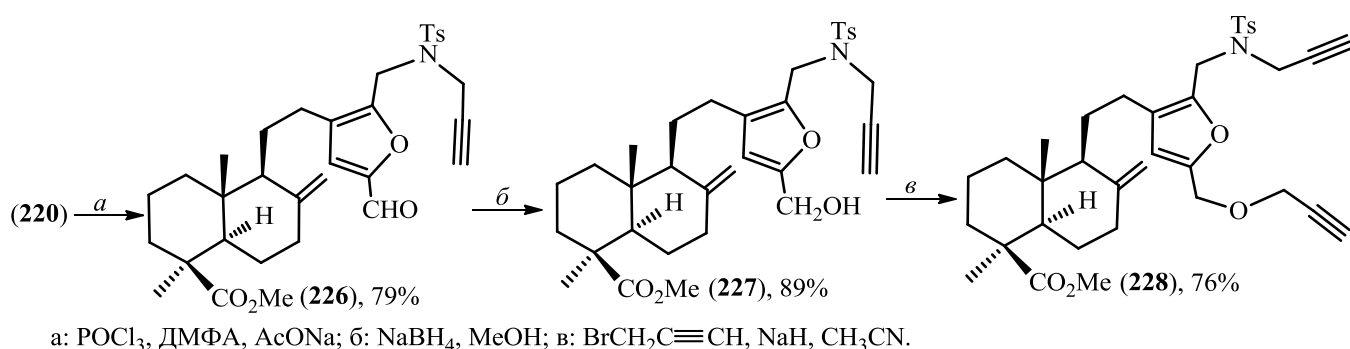
В синтезе метил 15-((N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)-16-((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианата (225) альдегид (120) вводили в реакцию с гидрохлоридом пропаргиламина в изопропиловом спирте в присутствии AcONa и AcOH с последующим добавлением в реакционную смесь NaBH<sub>4</sub> (схема 53). Далее, реакцией метил 15-(N-пропаргиламинометил)ламбертианата (224) с *p*-толуолсульфохлоридом в хлористом метиле в присутствии триэтиламина получен целевой сульфамид (225).

Схема 53



Метил 15-((проп-2-ин-1-илокси)метил)-16-(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)ламбертианат (228) получен из метил N-тозил-16-(пропаргиламинометил)ламбертианата (220) последовательностью реакций из формилирования последнего до (226), восстановления альдегида (226) NaBH<sub>4</sub> и взаимодействия спирта (227) с пропаргилбромидом в ацетонитриле в присутствии NaN (схема 54).

Схема 54

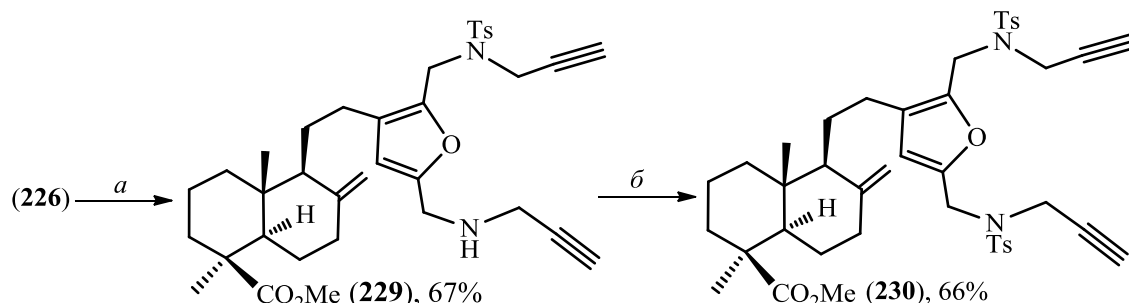


В схеме синтеза метил 15,16-бис(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)ламбертианата (230),



восстановительное аминирование метил 15-формилламбертианата (**226**) проведено в три стадии: обработка гидрохлорида пропаргиламина триэтиламино, взаимодействие пропаргиламина с (**226**) и последующее восстановление образующегося имина боргидридом натрия в метаноле (схема 55). Тозилирование метил 15-(пропаргиламинометил)ламбертианата (**229**) проводили в хлористом метиле в присутствии триэтиламина и ДМАП.

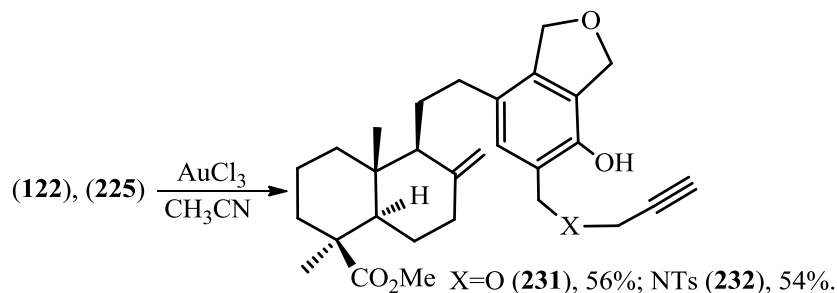
Схема 55



a: (1)  $\text{HCl}\cdot\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2)  $\text{MgSO}_4$  (3)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ; б:  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМАП,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

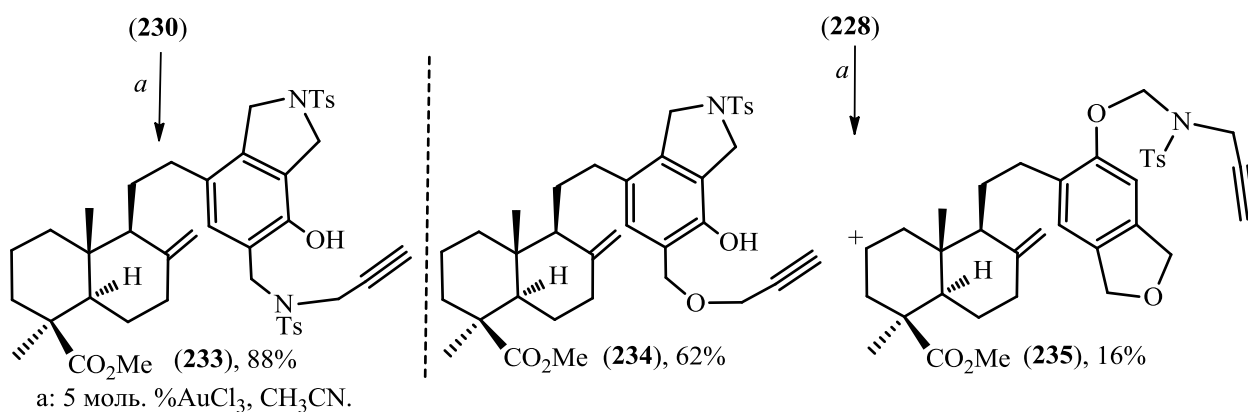
При обработке метил 15,16-бис((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианата (**122**) хлоридом золота (III) (5 моль %) в ацетонитриле получен 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран (**231**) (схема 56). Аналогично, циклоизомеризация 15-(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)-16-((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианата (**225**) в данных условиях протекала селективно по пропаргилоксиметильному заместителю при атоме углерода С-16.

Схема 56



Метил 15,16-бис(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)ламбертианат (**230**) в присутствии  $\text{AuCl}_3$  в ацетонитриле гладко превращался в 7-гидроксиизоиндолин (**233**) (схема 57). В аналогичных условиях метил 16-(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)-15-((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианат (**228**) давал смесь двух соединений: 7-гидроксиизоиндолин (**234**) и продукт циклоизомеризации по пропаргилоксиметильному заместителю (**235**).

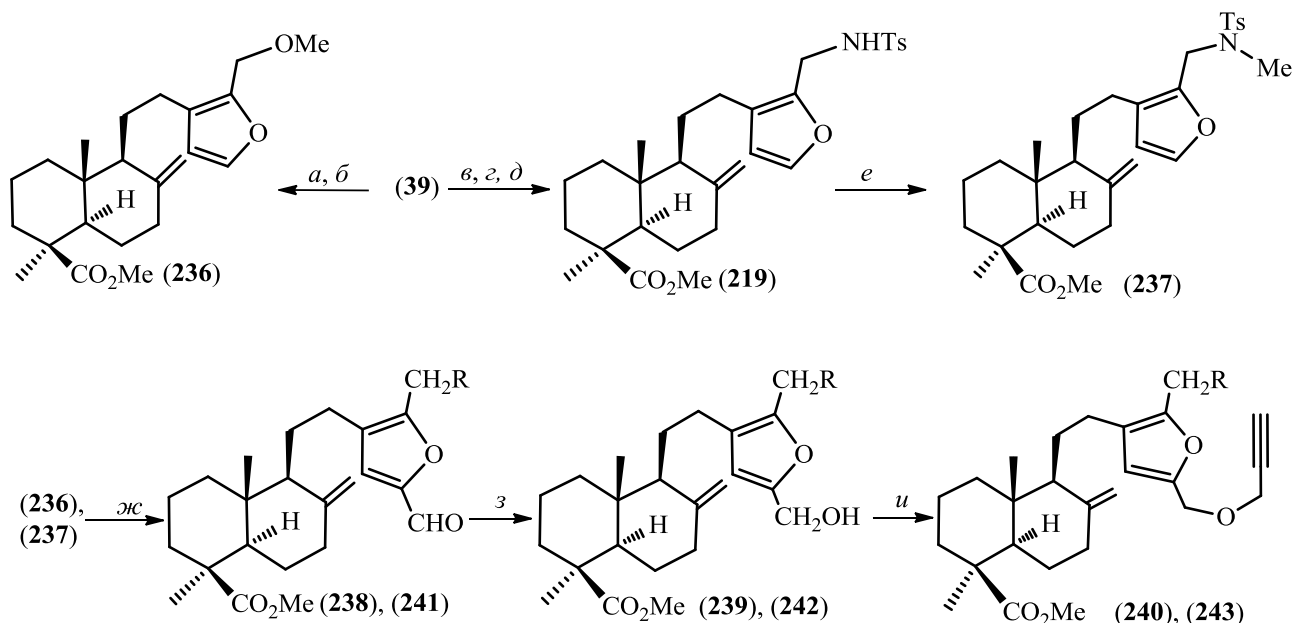
Схема 57



a: 5 моль. %  $\text{AuCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Для изучения возможности получения 5,6-дизамещенных производных 1,3-дигидроизобензофурана с помощью Au(III)-катализируемой циклоизомеризации синтезировали метил 15-((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианаты (**240**) и (**243**) согласно схеме 58.

Схема 58

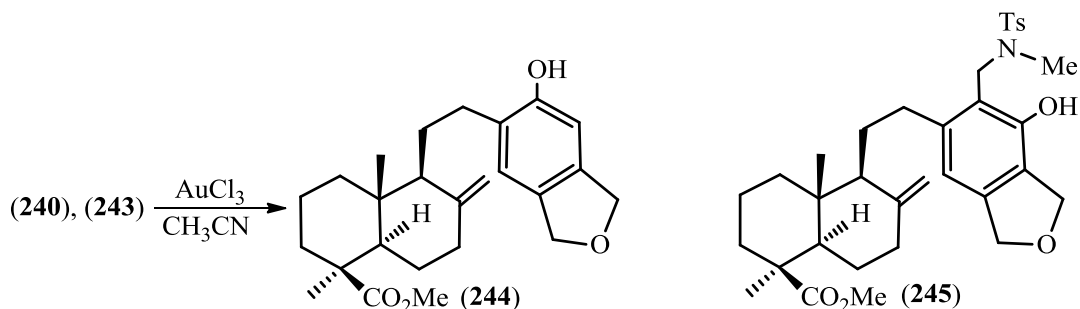


R: OMe (**238**)-(240); R: N(Me)Ts (**241**)-(243).

a: NaBH<sub>4</sub>, MeOH; б: MeI, NaH, CH<sub>3</sub>CN; в: NH<sub>2</sub>OH·HCl, NaOH; г: Zn, HCl; д: TsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e: MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; ж: POCl<sub>3</sub>, ДМФА, AcONa; з: NaBH<sub>4</sub>, *i*-PrOH; и: BrCH<sub>2</sub>C≡CH, NaH, CH<sub>3</sub>CN.

При обработке метил 15-пропаргиллоксиламбертианата (**243**) хлоридом золота (III) в ацетонитриле образовались 5-гидрокси- (**244**) (выход 46%) и 4-гидрокси-5-((N-метил-N-тозил)аминометил)-1,3-дигидроизобензофураны (**245**) (выход 4%) (схема 59). В аналогичном превращении соединения (**240**) из реакционной смеси выделили только (**244**) с выходом 3%.

Схема 59



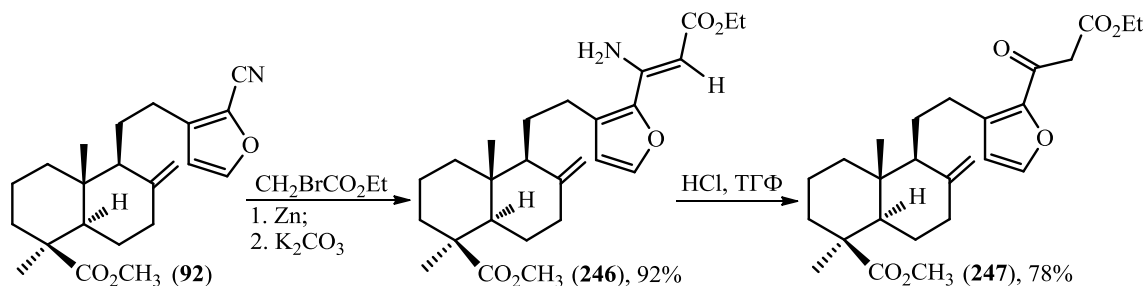
## 7. Функционализация лабдатриенов по фурановому циклу с участием соединений цинка, золота и палладия

### 7.1. Взаимодействие производных ламбертиановой кислоты с цинкорганическими реагентами

Для получения гомологичных кислот лабданового типа, которые нами рассматриваются в качестве удобных исходных соединений в синтезе гетероциклических соединений или пептидомиметиков дитерпенового типа, проведено исследование функционализации метилового эфира ламбертиановой кислоты с использованием реакции Реформатского и Блэза с метил 16-формил- (**39**) и 16-циано-ламбертианатами (**92**) соответственно.

Взаимодействие метил 16-цианоламбертианата (**92**) с цинковым енолятом из этилбромацетата (4 экв.) в ТГФ с последующей обработкой реакционной смеси 50% водным раствором  $K_2CO_3$  протекало с образованием исключительно енаминоэфира (**246**) (схема 60). Кислотным гидролизом последнего получен  $\beta$ -кетозэфир (**247**).

Схема 60



Цинкорганические реагенты из этиловых эфиров  $\alpha$ -бромпропионовой и  $\alpha$ -броммасляной кислот взаимодействуют с нитрилом (**92**), в описанных условиях, с образованием смеси соответствующих енаминоэфиров [(**248**), (**251**)],  $\beta$ -кетозэфиров [(**249**), (**252**)] и  $\beta$ -гидроксиэфиров [(**250a**)-(250г), (**253a**)-(253г)] выход и соотношение которых зависит от условий реакции и структуры  $\alpha$ -бромалканоата (схема 61, таблица 3). Енаминоэфиры (**248**) и (**251**) в индивидуальном виде не выделены. Кислотным гидролизом смесей енаминоэфира и  $\beta$ -кетозэфира (**248**), (**249**) или (**251**), (**252**) получены  $\beta$ -кетозэфиры (**249**) или (**252**) соответственно.

Схема 61

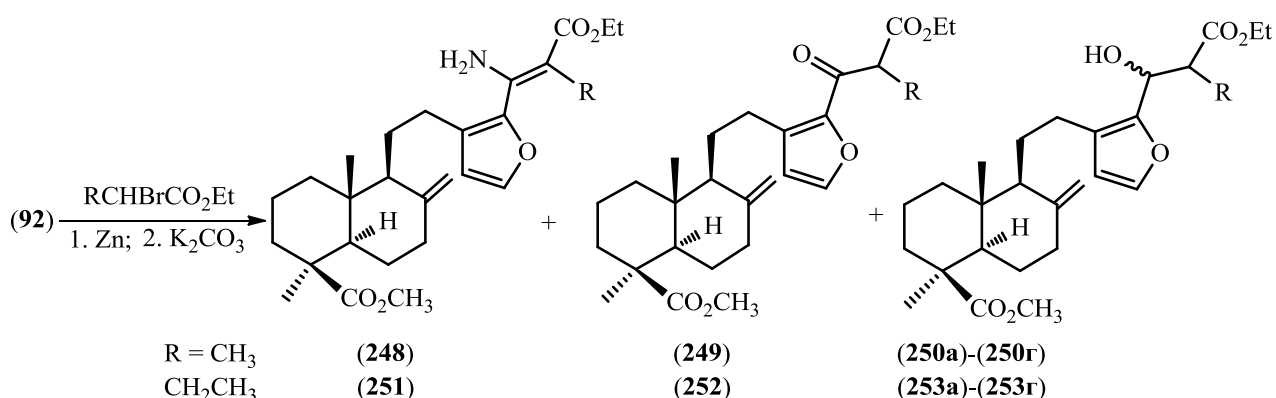
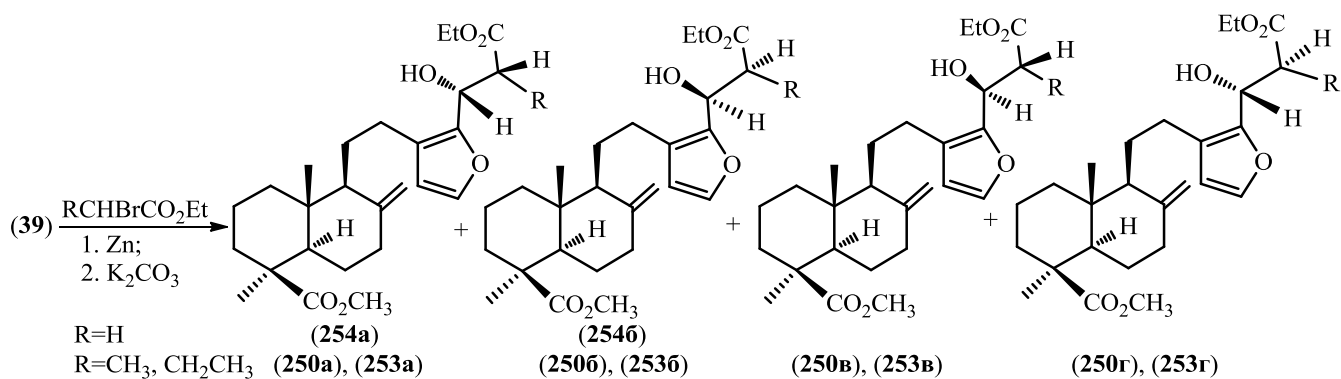


Таблица 3. Взаимодействие (**92**) с цинкорганическими реагентами, полученными из этиловых эфиров  $\alpha$ -бромпропионовой и  $\alpha$ -броммасляной кислот.

R	Соотношение енаминоэфиров, $\beta$ -кетозэфиров и $\beta$ -гидроксиэфиров			Общий выход
	( <b>248</b> ), ( <b>251</b> )	( <b>249</b> ), ( <b>252</b> )	( <b>250a</b> )-(250г), ( <b>253a</b> )-(253г)	
$CH_3^*$	1	4	5	90%
$CH_2CH_3^*$	1	3	5	88%
$CH_3^{**}$	5	2	1	82%

\* в ТГФ, \*\* в бензоле.

Взаимодействие альдегида (**39**) с цинковым енолятом из этилбромацетата протекало с образованием гидроксиэфиров (**254a**)-(254б) в виде смеси (1R)- и (1S)-стереоизомеров (соотношение 1:1, выход 73%) (схема 62). В реакции (**39**) с цинкорганическими реагентами из эфиров  $\alpha$ -бромпропионовой и  $\alpha$ -броммасляной кислот получены  $\beta$ -гидроксиэфиры (**250a**)-(250г) и (**253a**)-(253г) соответственно (выход 88-97%). Соотношение изомеров (1R,2R; 1S,2S)-(**250a**)-(250б), (**253a**)-(253б) и (1R,2S; 1S,2R)- (**250в**)-(250г), (**253в**)-(253г) составило 3:1 в каждом случае.



## 7.2. Au-Катализируемое взаимодействие метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированными алкенами

Для разработки методики синтеза алкилзамещенных производных по фурановому циклу метилламбертианата (**2**) изучена его реакция с активированными алкенами в присутствии солей золота. В качестве модельной реакции использовали взаимодействие (**2**) с метилвинилкетонем (**255**) (схема 63). Селективность данного превращения и выходы продуктов – метил 16-(3-оксобутил)- (**256**) и 15,16-бис(3-оксобутил)-15,16-эпоксилабдатриеноатов (**257**) – значительно зависели от условий проведения реакции (таблица 4). Наиболее высокий выход продукта диалкилирования (**257**) получен при проведении реакции соединений (**2**) и (**255**) в присутствии 1% AuCl<sub>3</sub> и 3% AgOTf (пример 4). Использование в качестве катализатора комплекса AuCl<sub>3</sub> с пиридином позволило получить только продукт моноалкилирования (**256**) (пример 5).

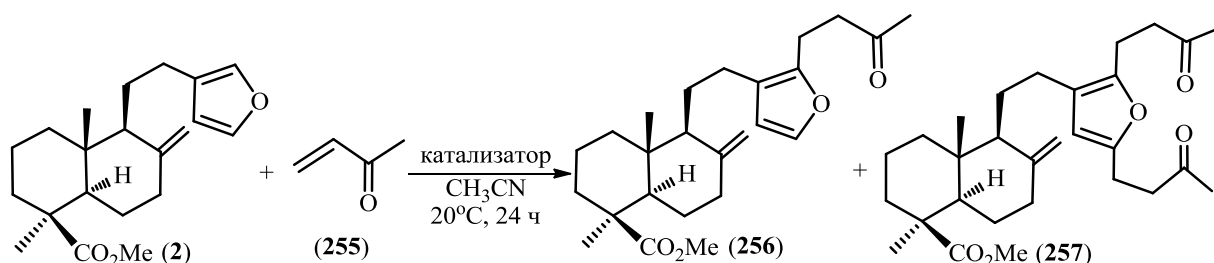


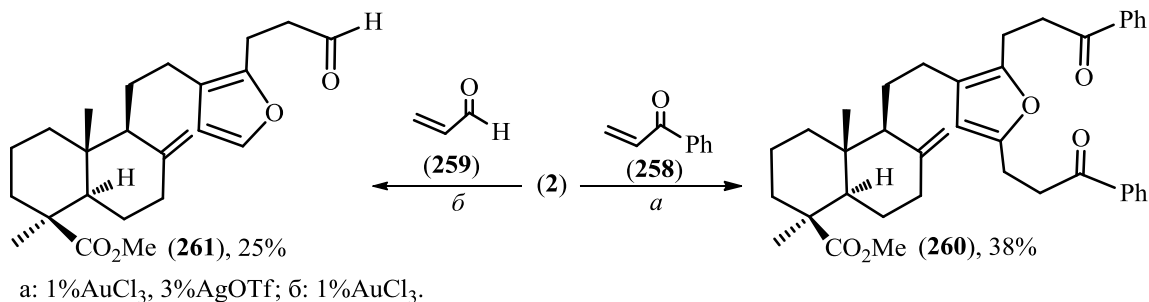
Таблица 4. Взаимодействие (**2**) с метилвинилкетонем (**255**)

N	моль % Катализатор	Конверсия %	(256)	(257)
1*	1% AuCl <sub>3</sub>	57%	26%	23%
2	1% AuCl <sub>3</sub>	59%	26%	32%
3**	2% AuCl <sub>3</sub>	86%	10%	18%
4	1% AuCl <sub>3</sub> , 3% AgOTf	100%	-	78%
5	2% PyAuCl <sub>3</sub>	35%	12%	-
6	2Ph <sub>3</sub> PAuCl <sub>3</sub>	51%	16%	8%
7	10% CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	100%	-	45%
8	2% TsOH	92%	17%	31%
9	10% TsOH	100%	-	36%

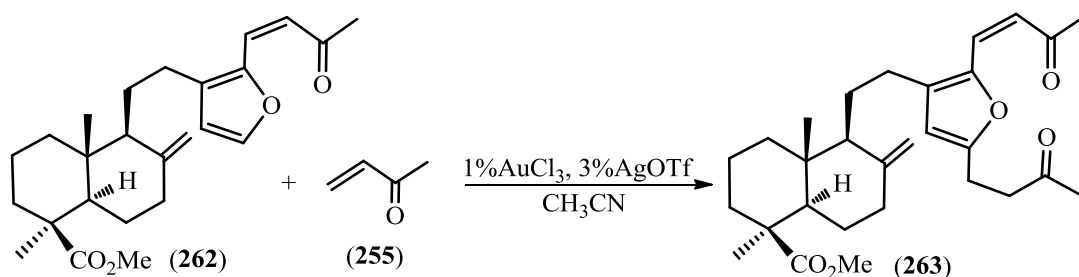
\*Метилвинилкетон (**255**) 1 экв.

\*\* время реакции 120 ч

Взаимодействие метилламбертианата (**2**) с фенилвинилкетонем (**258**), в условиях примера 4 в таблице 4, приводило к продукту диалкилирования (**260**) (схема 64). Реакция (**2**) с акролеином (**259**) в условиях катализа AuCl<sub>3</sub> протекала с невысокой конверсией (49%); при этом наблюдалось селективное образование продукта моноалкилирования (**261**).



Влияние заместителя в фурановом цикле метилламбертианата на выход продукта в исследуемой реакции показано на примере взаимодействия соединения (262) с метилвинилкетонном (255); получен метил 18-метил-15-(3-оксобутил)-16-(2-метилкарбонилвинил)лабдатриеноат (263) с выходом 24% при конверсии 74% (схема 65).



### 7.3. Кросс-сочетание метилового эфира фломизоиновой кислоты с алкенами в присутствии окислителей

С целью разработки метода синтеза алкенилзамещенных по фурановому циклу лабдатриенов проведено исследование реакции окислительного сочетания метилового эфира фломизоиновой кислоты (26) с алкенами.

Реакцию соединения (26) со стиролом (264) проводили в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.5 экв.) и 1,4-бензохинона (0.1 экв.) в смеси пропионовой кислоты и диэтилового эфира (1:1, 35°C, 10 ч) в атмосфере кислорода (схема 66, таблица 5). Указанная реакция, в которой (264) брали в количестве одного эквивалента, не останавливалась на продуктах моносочетания и протекала с образованием метил (E)-15,16-дистирил-15,16-эпоксилабдатриеноата (265) (примеры 1 и 2). Наиболее высокий выход последнего получен при использовании ацетата палладия (II) и стирола (264) в количестве 0.1 и два эквивалентов соответственно (пример 3).

Изменение природы соразтворителя пропионовой кислоты привело к значительному изменению состава и выходов продуктов. Так, взаимодействие (26) со стиролом (264) в смеси пропионовой кислоты и ацетонитрила (1:1, 35°C, 10 ч) в присутствии системы Pd(OAc)<sub>2</sub>\Cu(OAc)<sub>2</sub>\BQ\O<sub>2</sub> дает смесь метил 15,16-дистирил- (265), 16-стирил- (266) и 16-(1-фенилвинил)-15,16-эпоксилабдатриеноатов (267) в соотношении 1:1:4.5 (пример 4). Основной продукт реакции (267) (выход 18% по данным ЯМР <sup>1</sup>H) в процессе хроматографирования на колонке претерпевает дальнейшие превращения. При проведении данной реакции в смеси пропионовой кислоты и ДМФА (1:1, 35°C, 15 ч) конверсия составила 68%, соединения (265) и (266) получены с выходом 4% и 7% соответственно (пример 5).

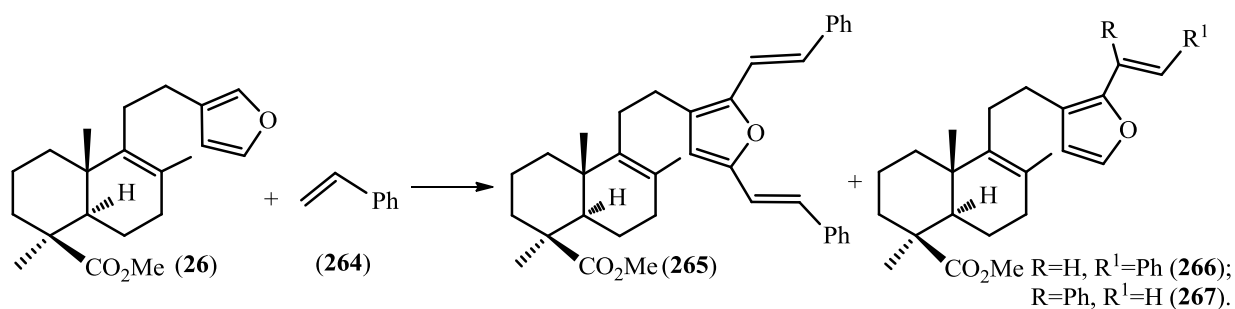


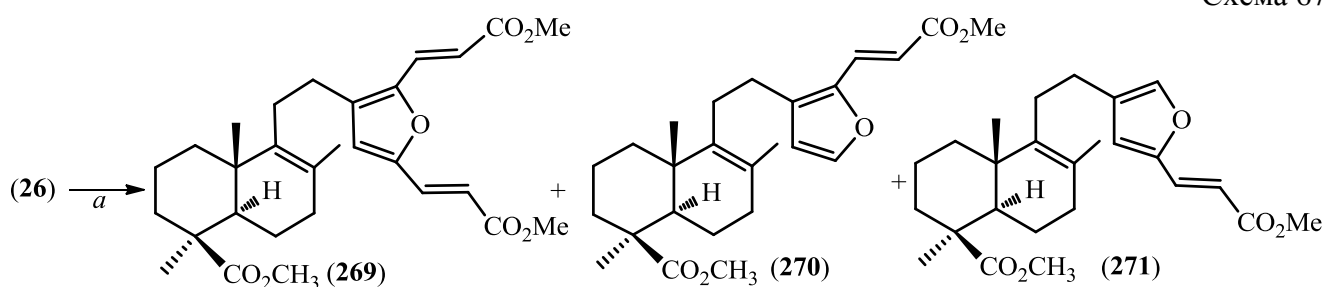
Таблица 5. Взаимодействие (26) со стиролом (264)

№	Растворитель	экв. Pd(OAc) <sub>2</sub>	Конверсия, %	(265)	(266)	(267)
1	EtCO <sub>2</sub> H-Et <sub>2</sub> O	0.1	40%	32%	-	-
2	EtCO <sub>2</sub> H-Et <sub>2</sub> O	0.05	57%	23%	-	-
3*	EtCO <sub>2</sub> H-Et <sub>2</sub> O	0.1	90%	63%	-	-
4	EtCO <sub>2</sub> H-CH <sub>3</sub> CN	0.05	68%	4%	4%	18%
5	EtCO <sub>2</sub> H-DMФА	0.05	68%	4%	7%	

\*стирол (264) использовали в количестве 2 экв.

Приведенные в литературе закономерности влияния электронной природы заместителей в фурановом цикле на его активность в реакции окислительного сочетания, предполагают возможным реализацию региоселективного моноалкенилирования соединения (26) алкенами с электроноакцепторной группой; терпеновый заместитель обусловит предпочтительность электрофильной атаки по атому углероду С-16, а введенный заместитель – менее высокую активность продукта моноалкенилирования относительно исходного соединения.

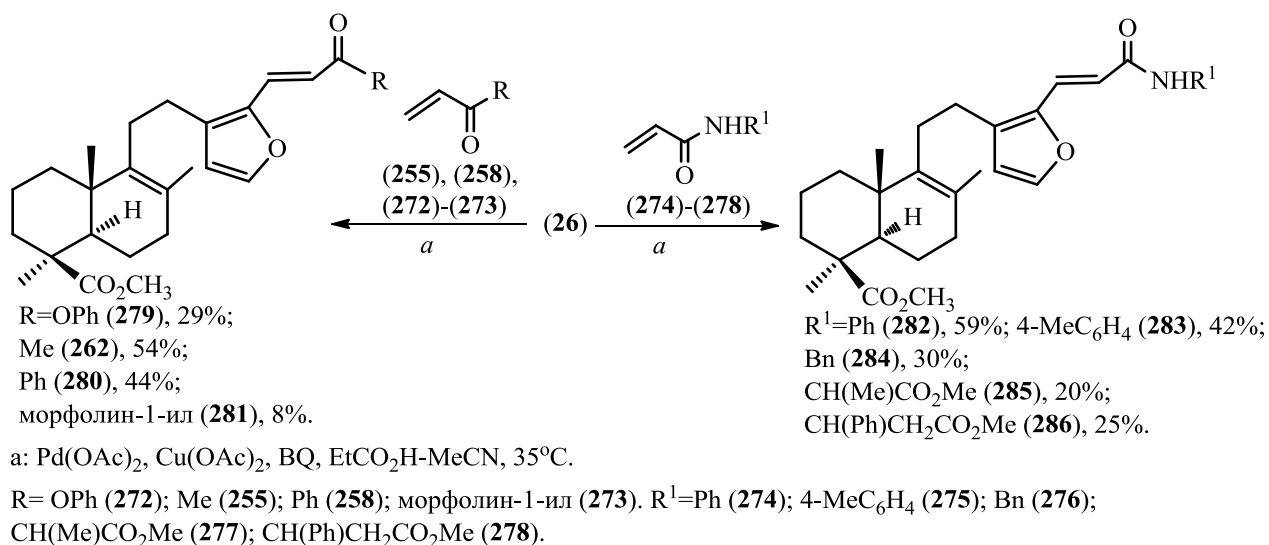
Для полного прохождения реакции (26) с метилакрилатом (268) в смеси пропионовой кислоты и эфира в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 экв.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.5 экв.), BQ (0.1 экв.) в атмосфере O<sub>2</sub> требуется 80 ч (схема 67). В качестве продуктов получены метиловый эфир 15,16-бис-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-15,16-эпоксилабдатриеновой кислоты (269) и моноалкенилзамещенные лабданоиды (270) и (271), выделенные с выходом 27%, 17% и 7% соответственно. Удаление из состава окислительной системы кислорода и увеличение количества Cu(OAc)<sub>2</sub> позволило изменить селективность реакции; взаимодействие (26) с метилакрилатом (268) в смеси пропионовой кислоты и эфира в атмосфере аргона в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 экв.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (2 экв.) и BQ (0.1 экв.) привело к образованию соединений (269), (270) и (271) в соотношении 1:5:1. При замене соразтворителя получены только продукты моноалкенилирования; в смеси CH<sub>3</sub>CN-EtCO<sub>2</sub>H в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 экв.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.5 экв.), BQ (0.1 экв.) в атмосфере O<sub>2</sub> выход соединений (270) и (271) составил 54% и 5% соответственно. При изменении условий реакции заменой соразтворителя и граничного окислителя (Cu(OAc)<sub>2</sub> вместо O<sub>2</sub>) получен исключительно продукт (270) (выход 34%).



а: метилакрилат (268), Pd(OAc)<sub>2</sub>, BQ, (Et)<sub>2</sub>O(CH<sub>3</sub>CN)-EtCO<sub>2</sub>H (1:1), 35°C, 80 ч.

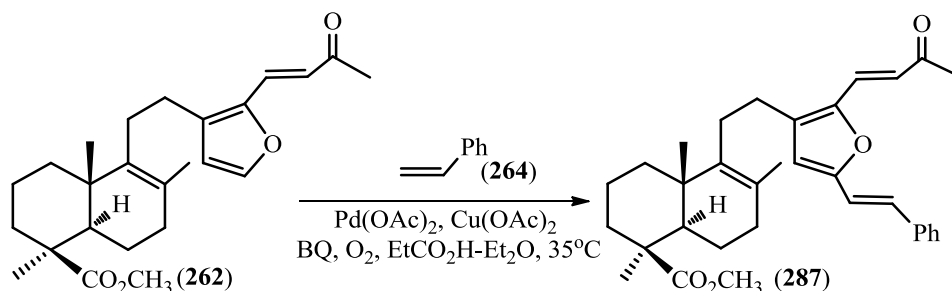
Последующее исследование синтетических возможностей окислительного сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты (**26**) в синтезе ее 16-алкенилзамещенных производных включало проведение реакций (**26**) с фенилакрилатом (**272**), ненасыщенными кетонами (**255**) и (**258**), N-замещенными амидами акриловой кислоты (**273**)-(**276**) и амидами аминокислот (**277**)-(**278**) (схема 68). Указанные реакции реализовывали в ранее найденных условиях [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.05 экв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (2 экв.), BQ (0.1 экв.), пропионовая кислота-ацетонитрил, 1:1, 35°C, 80 ч], получены исключительно 18-метил-16-(E)-(2-R-карбонилвинил)-лабдатриеноаты (**262**) и (**279**)-(**286**) с выходами 8-59%.

Схема 68

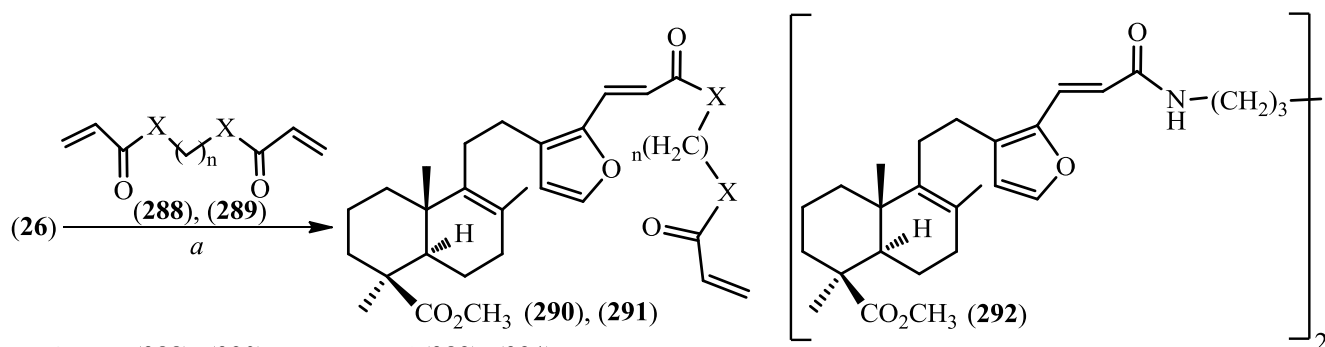


В синтезе несимметричных 15,16-диалкенилпроизводных дитерпеноида (**26**) проводили взаимодействие 16-(2-метилкарбонилвинил)лабдатриеноата (**262**) со стиролом (**264**) в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.1 экв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.5 экв.) и BQ (0.1 экв.) в смеси пропионовой кислоты и эфира (1:1, 35°C, 80 ч) в атмосфере O<sub>2</sub>. Получен метил 15-стирил-16-(2-метилкарбонилвинил)лабдатриеноат (**287**) с выходом 10% при конверсии 50% (схема 69).

Схема 69



В реакции метилового эфира фломизоиковой кислоты (**26**) с 1 экв. пентан-1,5-диилдиакрилатом (**288**) в присутствии 0.1 экв.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 0.5 экв.  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  и 0.1 экв. BQ в смеси пропионовой кислоты и эфира (1:1, 35°C, 80 ч) в атмосфере кислорода получен только продукт моносочетания (**290**), выделенный с выходом 10% (схема 70). При взаимодействии дитерпеноида (**26**) с N,N'-гексан-1,6-диил(бисакрилоиламидом) (**289**) в аналогичных условиях помимо 16-акрилоиламидопроизводного (**291**) (выход 26%) из реакционной смеси выделен продукт дисочетания (**292**) (выход 2%).



X=O, n=5 (288), (290); X=NH, n=6 (289), (291).

a: Pd(OAc)<sub>2</sub>, BQ, Cu(OAc)<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>H, Et<sub>2</sub>O, 35°C.

## 8. Биологическая активность соединений полученных на основе ламбертиановой кислоты

В результате изучения биологической активности полученных в настоящей работе соединений выявлены вещества, обладающие выраженным анальгетическим, нейротропным, антиоксидантным, гепатопротекторным, гемостимулирующим, цитотоксическим и противоопухолевым действиями, некоторые из которых можно рассматривать в качестве соединений-лидеров для разработки новых лекарственных средств.

Амид ламбертиановой кислоты (8) в тесте "уксусные корчи" проявил заметную анальгетическую активность, превосходящую действие препарата сравнения – анальгина. Исследования поведения мышей в тесте "открытое поле" и поведения самок мышей в условиях социального дискомфорта выявили отчетливые влияния указанного соединения на ЦНС: общее стимулирующее действие и стресс-протекторный эффект. Дополнительно изучено влияние амида ламбертиановой кислоты (8) на активности глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартат (НМДА) подтипа пирамидных нейронов гиппокампа; показан выраженный нейропротекторный эффект в условиях нарушения магниевого блока при сохранении нормального функционирования нейронов и процессов синаптической пластичности.

Для N,N'-(гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамид) (11) выявлена цитотоксическая активность на линиях опухолевых клеток человека МТ-4, ВТ-474, МДА-МВ-231 и MEL-8 на уровне доксорубина и противоопухолевое действие *in vivo* на трансплантированных внутримышечно клетках злокачественной мышечной лимфомы RLS (резистентной к циклофосфану), превосходящее цитостатическую ПХТ по стандартной схеме СНОР.

16-Азлактон метилового эфира ламбертиановой кислоты (61), 16-[(алкилкарбамоил)винил]лабдатриен (79), содержащий экранированный фенольный заместитель и терпензамещенные 6-карбокси-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]деценоны (176a)-(176b) обладают высокой антиоксидантной и гепатопротекторной активностью на уровне или превышающей аналогичные активности дигидрокверцетина.

Изучение цитостатической активности в отношении клеточных культур МТ-4, ВТ-474, МДА-МВ-231, MEL-8, СЕМ-13 и U-937, выполненное для 55 соединений, выявило группы веществ потенциально перспективных для дальнейшего изучения. Это 15,16-эпоксилабдатриены (104)-(105), содержащие (5-хлорметил)-1,2,4-оксадиазольный заместитель в положении С-16,



ингибирующие жизнеспособность клеток линий СЕМ-13, U-937 и МТ-4 в концентрации (СТD<sub>50</sub>) 0.08-9.0 μМ, макрогетероциклические соединения (164)-(165), в которых макроциклический фрагмент образован по положениям С-17,18 лабданового скелета (на клеточных культурах U-937 СТD<sub>50</sub> составила 3.77-13.1 μМ) и гибридные соединения (213)-(216), содержащие декалиновый остов и изоиндолиноновый заместитель (на клеточных культурах МТ-4 СТD<sub>50</sub> составила 2.10-20.0 μМ).

## Выводы

1. Осуществлена программа исследований, включающая разработку эффективных методов получения широкого круга оптически активных гетероциклических соединений различных типов на основе химических превращений ламбертиановой, фломизоиковой и изопимаровой кислот и их производных. Определены перспективные направления практической ценности синтезированных соединений.

2. Разработан удобный комплексный метод получения ламбертиановой кислоты и метиловых эфиров абиетиновой и дигидроизопимаровой кислот из живицы сосны кедровой сибирской *Pinus sibirica* R. Mayr.

3. Предложены условия проведения окислительных превращений метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты. Получен ряд новых эпокси-, гидрокси- и оксоциклических дитерпеноидов, а также их гетероциклических производных по циклу В.

4. Найдены селективные и практически доступные методы синтеза 15,16-эпоксилабдатриенов, содержащих нитрильные, аминотильные, амидные и пептидные заместители в положении С-16. Разработаны способы получения 16-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)лабдатриенов на основе направленных превращений соответствующих нитрилов 15,16-эпоксилабдатриенов.

5. Предложен способ получения азлактона метил 16-формилламбертианата и показана возможность синтеза на его основе широкого ряда азотсодержащих амидов с фрагментами аминокислот и их эфиров, карбамоилвинилбензамидов, бензоиламиноакрилоиламинокислот, гидразидов α,β-ненасыщенных аминокислот – ключевых соединений для химической модификации и оценки биологической активности.

6. Предложены рациональные методы синтеза моно- и диацетиленов лабданового ряда: 16-алкинил-, 15,16-бис(пропаргилоксиметил)-, 16-(пропаргилоксиметил)-18-(пропаргилокси)лабда-8(17)13,14-триенов и 17-(пропаргилокси)-16-(пропаргилоксиметил)-, 17,18-бис(пропаргилокси)лабда-13,14-диенов и изучено их поведение в реакции Су-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения. Синтезирована обширная группа триазолилсодержащих макрогетероциклических соединений нового структурного типа, включающих фрагмент лабданового дитерпеноида. Установлено, что состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде, а также от природы заместителей в диацетилене. Для макроциклов, сочлененных по положениям С-16,17, обнаружена способность связывания с ионами ртути Hg<sup>2+</sup>.

7. Исследована внутримолекулярная циклизация фуруриламинов, полученных ацилированием 16-[(N-бензил)аминометил]-, 16-[(N-((1-алкоксикарбонил)алкил)аминометил]-15,16-эпокси-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдотриенов метилакрилоилхлоридом, хлорангидридом кротоновой кислоты и малеиновым ангидридом. Синтезированы соответствующие 10-окса-3-азатрицикло[5,2,1,0<sup>1,5</sup>]деценоны или 10-окса-3-азатрицикло[5,2,1,0<sup>1,5</sup>]дец-8-ен-6-карбоксилаты в виде смеси диастереомеров. Найдено, что выход и состав продуктов реакции существенно зависит от природы и пространственного расположения заместителей в диеновой и диенофильной части молекулы.

8. Найден эффективный подход к синтезу оптически активных производных изоиндолин-1-онов и 7,9а-эпокси-гексагидротиазоло[2,3-*a*]изоиндол-5-онов, содержащих октагидронафталиновый заместитель, основанный на внутримолекулярной циклизации непредельных амидов лабданоидных фуруриламинов и метил-16-тиазолидинилламбертианата соответственно.

9. Установлено, что катализируемая хлоридом золота циклоизомеризация 16-пропаргиламинометилзамещенных и 16-пропаргиллоксиметилзамещенных фуранолабданоидов приводит к образованию гибридных структур, сочетающих декалиновый и 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофурановый или 7-гидроксиизоиндолиновый фрагменты. Показано, что Au-катализируемая циклоизомеризация фуранолабданоидных диалкинов, содержащих пропаргиламинометильные или пропаргиллоксиметильные заместители в фурановом цикле протекает региоселективно с участием алкильного заместителя в положении С-16. Обнаружено, что циклоизомеризация метил 16-[N-(проп-2-ин-1-ил)-(пара-толилсульфамидо)метил]-15-(проп-2-ин-1-илоксиметил)ламбертианата включает ранее не описанную миграцию N-тозил-пропаргиламинометильной группы к атому кислорода.

10. Исследовано взаимодействие производных ламбертиановой кислоты (метил 16-циано- и 16-формил-ламбертианатов) с цинкорганическими реагентами, полученными из этиловых эфиров  $\alpha$ -бромуксусной,  $\alpha$ -бромпропионовой и  $\alpha$ -броммасляной кислот. Синтезированы соответствующие енаминоэфиры,  $\beta$ -кетозэфиры и  $\beta$ -гидроксиэфиры 15,16-эпоксилабдотриенов, выход которых зависит от условий реакции и структуры  $\alpha$ -бромалканоата.

11. В ряду лабдотриенов впервые осуществлены важные каталитические превращения по фурановому циклу. Получен ряд алкильных и алкенильных производных метиловых эфиров ламбертиановой и фломизоиковой кислот.

– Показано, что Au-катализируемая реакция метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированными алкенами протекает селективно с образованием 16-алкил- или 15,16-диалкилзамещенных производных метилламбертианата. Результат реакции значительно зависит от природы алкена.

– Предложена новая методология синтеза метил (*E*)-16-виниллабдотриеноатов с помощью реакции окислительного кросс-сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с активированными алкенами. Установлено, что региоселективность реакции метилового эфира фломизоиковой кислоты с метилакрилатом или со стиролом зависит от состава каталитической системы, природы соразтворителя и структуры алкена. Наибольшие выходы продуктов

окислительного сочетания наблюдаются в реакциях фуранолабданоида с винилкетонами и акрилоилариламидами.

12. Получены данные о биологической активности синтезированных производных лабданоидов. Исследована зависимость между строением синтезированных соединений и их биологическим действием.

– Показано, что амид ламбертиановой кислоты обладает стимулирующими и нейропротекторными свойствами.

– Выявлена противоопухолевая активность  $N,N'$ -(гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамид), выражающаяся в задержке роста злокачественной опухоли *in vivo* и цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток.

– Установлена антиоксидантная, гепатопротекторная и гемостимулирующая активность для лабданоидных 16-карбамоилвинилбензамидов с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильным фрагментом.

– В ряду синтезированных соединений обнаружено несколько групп цитотоксических агентов, перспективных для изучения противоопухолевых свойств, в том числе 15,16-эпоксилабдатриены, содержащие (5-хлорметил)-1,2,4-оксадиазольный заместитель в положении С-16; макрогетероциклические соединения, макроциклический фрагмент в которых образован по положениям С-17,18; оптически активные гибридные соединения, содержащие декалиновый остов и изоиндолиновый или дигидроизобензофурановый заместитель.

## Список публикаций, содержащих основной материал диссертации

### Статьи:

1. Э.Э. Шульц, М.Е. Миронов, Ю.В. Харитонов. Фуранодитерпеноиды лабданового ряда: нахождение в растениях, полный синтез, некоторые превращения и биологическая активность // Химия природных соединений. - 2014. - Т. 50. - № 1. - С. 5-22.
2. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXXIII. Получение 15,16-дигидроизоопимаровой кислоты и метилдигидроизоопимарата и их превращения // Химия природных соединений. - 2013. - Т. 49. - № 6. - С. 916-923.
3. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, Ю.В. Гатилов, И.Ю. Багрянская, М.М. Шакиров, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXVII. Синтез 7-кетопроизводных фломизоиковой кислоты и их превращения // Химия природных соединений. - 2012. - Т. 48. - № 2. - С. 225-231.
4. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, М.А. Покровский, А.Г. Покровский, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXVI. 16-Ацетиламинометиллабданоиды и их цитотоксическая активность // Биоорган. Химия. - 2012. - V. 38. - № 1. - Р. 127-136.
5. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. Сообщение XV. Превращения азлактона 16-формилметилламбертианата // ЖОрХ. - 2007. - V. 43. - № 6. - Р. 843-854.

6. M.E. Mironov, M.A. Pokrovsky, Yu.V. Kharitonov, M.M. Shakirov, A.G. Pokrovsky, E.E. Shults. Furanolabdanoid-based 1,2,4-oxadiazoles: Synthesis and cytotoxic activity // *ChemistrySelect* - 2016. - V. 1. - №. 3. - P. 417-424.
7. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, М.А. Покровский, А.Г. Покровский, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. Сообщение 31. Синтез 1,2,3-триазолилсодержащих фуранолабданоидов и изучение их цитотоксической активности // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2013. - №. 9. - С. 2046-2055.
8. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, И.Ю. Багрянская, Г.А. Толстикова. Первый синтез макроциклических фуранолабданоидов реакцией циклоприсоединения диацетиленовых производных ламбертиановой кислоты к 1,5-диазидопентану // *Докл. АН.* - 2012. - Т. 446. - № 2. - С. 166-171.
9. Yu.V. Kharitonov, M.M. Shakirov, E.E. Shults. 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.
10. Yu.V. Kharitonov, M.M. Shakirov, E.E. Shults. 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 // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* - 2016. - V. 84. - №. 3. - P. 197-202.
11. Ю.В. Харитонов, М.М. Шакиров, М.А. Покровский, А.Г. Покровский, Э.Э. Шульц. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXXV. Синтез и цитотоксическая активность макрогетероциклических соединений на основе ламбертиановой кислоты // *Химия природных соединений.* - 2017. - Т. 53. - № 1. - С. 65-70.
12. Yu.V. Kharitonov, M.M. Shakirov, E.E. Shults. Synthesis of Novel Labdanoid-Based Macroheterocycles Using Click-Cycloaddition Reaction Protocol // *Macroheterocycles.* - 2017. - V. 10. - №. 1. - P. 117-122.
13. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XVII. Внутримолекулярная циклизация фурфуриламидов лабданового типа // *ЖОрХ.* - 2008. - Т. 44. - №. 4. - С. 521-528.
14. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XIX. Синтез 1,7-эпоксиизоиндолонов и 7,9а-эпоксиазаоло[2,3-а]изоиндолонов терпенового типа // *ЖОрХ.* - 2009. - Т. 45. - №. 5. - С. 655-667.
15. М.Е. Миронов, Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, Ю.В. Гатилов, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXIII. Синтез изоиндолинонов на основе дитерпеноидов // *ЖОрХ.* - 2010. - Т. 46. - №. 12. - С. 1855-1867.
16. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, И.Ю. Багрянская, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXIX. Катализируемая золотом циклоизомеризация пропаргил-аминометилзамещенных и пропаргилоксиметилзамещенных фуранолабданоидов // *ЖОрХ.* - 2012. - Т. 48. - № 8. - С. 1085-1092.
17. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, И.Ю. Багрянская, Г.А. Толстикова. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXII. Взаимодействия производных

ламбертиановой кислоты с цинкорганическими реагентами, полученными из этилбромалканоатов // ЖОрХ. - 2010. - Т. 46. - № 9. - С. 1340-1348.

18. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, Г.А. Толстиков. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXV. Кросс-сочетание метилового эфира фломизоиковой кислоты с алкенами в присутствии окислителей // ЖОрХ. - 2011. - Т. 47. - № 4. - С. 597-60.

19. Ю.В. Харитонов, О.И. Кременко, Э.Э. Шульц, М.М. Шакиров, Г.А. Толстиков. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXXII. Синтез 16-алкенилзамещенных лабдатриенов реакцией окислительного сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с алкенами // ЖОрХ. - 2013. - Т. 49. - № 11. - С. 1707-1718.

20. Э.Э. Шульц, Ю.В. Харитонов, М.А. Тимошенко, А.В. Липеева. Биологически активные гетероциклические системы и макроциклические соединения на основе селективных превращений производных растительных дитерпеноидов и кумаринов // Фармацевтический бюллетень. - 2015. - № 1-2. - С. 38-49.

21. И.В. Сорокина, Т.Г. Толстикова, Д.С. Баев, Н.А. Жукова, Ю.В. Харитонов. Производные метилламбертианата – перспективные корректоры цитостатиков с гепатопротекторной и гемостимулирующей активностью // Химия в интересах устойчивого развития. - 2010. - Т. 18. - № 4. - С. 499-504.

22. Е.А. Морозова, Т.Г. Толстикова, Э.Э. Шульц, С.В. Чернов, Ю.В. Харитонов, М.Е. Миронов, Г.А. Толстиков. Анальгетическая активность некоторых фуранодитерпеноидов лабданового ряда и их производных // Химия в интересах устойчивого развития. - 2010. - Т. 18. - № 4. - С. 489-494.

#### **Патентные свидетельства:**

23. Э.Э. Шульц, Ю.В. Харитонов, Е.А. Морозова, М.К. Фомина, Т.Г. Толстикова. Амиды ламбертиановой кислоты, обладающие анальгетической и стимулирующим действием // Пат. 2534987. РФ Заявка № 2013147550/04. Приоритет от 24.10.2013 г. Оpubл. БИ № 34, 10.12.2014.

24. Ю.В. Харитонов, И.В. Сорокина, Э.Э. Шульц, Т.Г. Толстикова, Д.С. Баев, Н.А. Жукова, Г.А. Толстиков. (Z)-Метил-16-(5-оксо-2-фенилоксазол-4-илиденметил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат, обладающий антиоксидантной, гепатопротекторной и гемостимулирующей активностью // Пат. 2353620. РФ Заявка № 2007132037/04. Приоритет от 23.08.2007. Оpubл. БИ № 12, 27.04.2009.

25. Ю.В. Харитонов, И.В. Сорокина, Э.Э. Шульц, Т.Г. Толстикова, Д.С. Баева, Н.А. Жукова, Г.А. Толстиков. 16-{2-Бензоиламино-2-[3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил]-алкилкарбамоил]винил}-лабдатриены с антиоксидантными, гепатопротекторными и гемостимулирующими свойствами для коррекции побочных эффектов цитостатических препаратов // Пат. 2346940. РФ Заявка № 2007132038/04. Приоритет от 23.08.2007. Оpubл. БИ № 5, 20.02.2009.

26. Э.Э. Шульц, Ю.В. Харитонов, М.А. Покровский, А.Г. Покровский, Г.А. Толстиков. 16-(1,2,4-Оксадиазол-3-ил)-15,16-эпоксилабданоиды, обладающие цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам человека // Пат. 2473550. РФ Заявка № 2011135583/04. Приоритет от 25.08.2011 г. Оpubл. БИ № 34, 27.01.2013.

### Тезисы докладов:

27. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков. Синтез 16-замещенных производных ламбертиановой кислоты // VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии. 2005. Казань. С. 420. – стендовый доклад
28. Г.А. Толстиков, Э.Э. Шульц, Ю.В. Харитонов, С.А. Осадчий, С.В. Чернов. Природные гетерополициклические соединения адресованные медицине // Международная конференция Российского фонда фундаментальных исследований «Фундаментальная наука в интересах развития критических технологий» 12-14 сентября 2005. Владимир. С. 14. – пленарный доклад
29. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков. Химия ламбертиановой кислоты – метаболита кедрового масла сибирского // II Международная Конференция «Химия, строение и функция биомолекул» 2006. Минск. – устный доклад
30. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков. Азлактон метилового эфира ламбертиановой кислоты и его превращения // IV Научная конференция «Химия и технология растительных веществ» 25-30 июня 2006. Сыктывкар. С. 208. – стендовый доклад
31. I.V. Sorokina, T.G. Tolstikova, D.S. Baev, N.A. Zhukova, Yu.V. Kharitonov, E.E. Shults. A new antioxidant of labdan type with hepatoprotective and hemostimulative activity // III International Conference «Basic science for Medicine» 2-8 september 2007. Novosibirsk. P. 175. – стендовый доклад
32. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков. Синтез алкенилфурфуриламидов лабданоидов и их внутримолекулярная циклизация // Научная конференция «Современные проблемы органической химии» 5-9 июня 2007. Новосибирск. С. 135. – стендовый доклад
33. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков. Синтез лабданоидов, содержащих фрагмент 10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]децена и их фармакологическая активность // 2 Международная конференция «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» 10-13 октября 2007. Алматы. С. 170. – устный доклад
34. Э.Э. Шульц, Ю.В. Харитонов, С.В. Чернов, Г.А. Толстиков. Гетероциклические производные растительных дитерпеноидов, адресованные медицине // Международная научно-практическая конференция. «Терпеноиды: достижения и перспективы применения в области химии, технология производства и медицины» 2008. Караганда. С. 99. – устный доклад
35. Г.А. Толстиков, Э.Э. Шульц, С.В. Чернов, Ю.В. Харитонов. Модификация растительных лабданоидов как путь к получению новых биоактивных соединений для медицины // Научная конференция «Фундаментальные науки – медицине». 2-5 сентября 2008. Новосибирск. С. 11. – пленарный доклад
36. Э.Э. Шульц, Ю.В. Харитонов, С.В. Чернов, Г.А. Толстиков. Гетероциклические производные дитерпеноидов – синтез и перспективы использования в медицине // Конференция «Актуальные проблемы химии природных соединений» 18–19 марта 2009. Ташкент. С. 7. – устный доклад
37. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков. Производные ламбертиановой кислоты в реакции Реформатского // VII Всероссийская конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009» 1–5 июля 2009. Уфа. С. 305. – стендовый доклад

38. Yu.V. Kharitonov, E.E. Shults, G.A. Tolstikov. Synthetic Modification on the B Ring of Labdane-Type Diterpenoids // 2-nd Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» 15-18 March 2010. Novosibirsk. P. 82. – стендовый доклад
39. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков. Катализируемое палладием окислительное сочетание производных лабдановой кислоты с различными алкенами // IV Международная конференции «Современные аспекты химии гетероциклов» 2-6 августа 2010. Санкт-Петербург. С. 485. – стендовый доклад
40. Э.Э. Шульц, Ю.В. Харитонов, М.Е. Миронов, С.В. Чернов, Г.А. Толстиков. Модификация лабдановых дитерпеноидов по фурановому фрагменту – основа для создания фармакологически перспективных агентов // Научная конференция «Фундаментальные науки – медицине» 9-14 сентября 2012. Новосибирск. С. 61. – устный доклад
41. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.Е. Миронов, Г.А. Толстиков. Синтетические трансформации по фурановому циклу как основа создания фармакологически перспективных агентов // V Всероссийская конференция с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» 24-27 апреля 2012. Барнаул. С. 145. – устный доклад
42. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков. Cu-Катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение в синтезе производных фуранолабданоидов, содержащих фрагменты триазолов с ациклическими, ароматическими и гликозидными заместителями // Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2013» 17-21 июня 2013. Санкт-Петербург. С. 430. – устный доклад
43. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц, М.Е. Миронов, М.А. Покровский. Синтез фуранолабданоидов с оксадиазольными заместителями – перспективных ингибиторов роста опухолевых клеток человека // Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) 8-12 сентября 2013. Москва. С. 173. – устный доклад
44. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц. Получение метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты и его превращения // VIII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» 7-10 октября 2013. Калининград. С. 229. – стендовый доклад
45. М.Е. Миронов, Ю.В. Харитонов, М.А. Покровский, Э.Э. Шульц. Фуранолабданоиды с оксадиазольными заместителями – перспективные противоопухолевые агенты // Научная конференция «Фундаментальные науки – медицине» ФНМ-13. 16-20 сентября 2013. Новосибирск. С. 134. – устный доклад
46. Yu.V. Kharitonov, E.E. Shults. Regioselective Au(III)-Catalyzed Cycloisomerization of Propargylaminomethyl or Propargyloxymethyl 15,16-Disubstituted Methyllambertianate // Вторая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2015) July 5-10 2015. Novosibirsk. С. 199. – стендовый доклад
47. E.E. Shults, A.V. Lipeeva, Y.V. Kharitonov, M.A. Timoshenko. Biologically active heterocyclic system and macrocyclic compounds on the base of selective chemical transformations of plant diterpenoids and coumarins // International Scientific and Practice Conference «Achievements and prospects for the development of phytochemistry» 10-11 April 2015. P. 24. – устный доклад

48. Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц. Синтез макрогетероциклических соединений, содержащих фрагменты 1,2,3-триазолов и природных дитерпеноидов // Сборник тезисов: V Международная конференция СВС2015 «Химия гетероциклических соединений Современные аспекты» 31 августа-3 сентября 2015. Санкт-Петербург. С. 180. – устный доклад
49. Э.Э. Шульц, Ю.В. Харитонов, А.В. Липеева, С.С. Патрушев, М.А. Тимошенко. Направленные синтетические модификации дитерпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов в условиях металлокомплексного катализа // Сборник тезисов докладов научной конференции грантодержателей РФ «Фундаментальные химические исследования XXI века. 20-24-ноября 2016. Москва. С. 258.
50. Ю.В. Харитонов, И.Ю. Сорокина, М.А. Покровский, Э.Э. Шульц. Синтез и противоопухолевая активность N,N'-(алкандиил)бис[лабда-8(9),13,14-триен-4-карбоксамидов] // Международная конференции «Химическая биология», посвященной 90-летию академика Д.Г. Кнорре. 24-28 июля 2016. Новосибирск. С. 96. – устный доклад
51. E.E. Shults, M.A. Timoshenko, O.I. Kremenko, Y.V. Kharitonov. Biologically active heterocyclic compounds on the base of selective chemical transformations of plant diterpenoids // Fourth International Conference on Chemical Investigation and Utilization of Natural Resources-2016, Institute of Chemistry and Chemical Technology. 8-10 July 2016. Mongolian Academy of Sciences. P.45. – стендовый доклад
52. E.E. Shults, Y.V. Kharitonov, A.V. Lipeeva, S.S. Patrushev, O.I. Kremenko, I.I. Romanov, M.A. Timoshenko. Biologically active heterocyclic compounds on the base of selective catalytic transformations of plant diterpenoids, sesquiterpene lactones and coumarins // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» 5-9 июня 2017. Новосибирск. С. 52. – приглашенный доклад