

На правах рукописи



ПАТРУШЕВ СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ
МЕТИЛЕНЛАКТОНОВ ЭУДЕСМАНОВОГО ТИПА ПОСРЕДСТВОМ
РЕАКЦИЙ, КАТАЛИЗИРУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЯМИ ПАЛЛАДИЯ И МЕДИ**

(02.00.03 – органическая химия)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Новосибирск – 2016

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шульц Эльвира Эдуардовна
заведующая лабораторией

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Глушков Владимир Александрович
старший научный сотрудник,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт технической
химии Уральского отделения Российской
академии наук, г. Пермь

кандидат химических наук
Приходько Сергей Александрович,
старший научный сотрудник,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт катализа им. Г.К.
Борескова Сибирского отделения Российской
академии наук

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт нефтехимии и
катализа Российской академии наук

Защита состоится «24» июня 2016 г. в 9³⁰ 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.

Автореферат разослан « » мая 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук,
профессор

Шульц Эльвира Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сесквитерпеновые лактоны – обширная группа соединений, встречающихся в различных представителях растений семейства сложноцветные (*Asteraceae*) и проявляющих разнообразную биологическую активность (противовирусную, противомикробную, противоопухолевую и противовоспалительную). Выделенные до настоящего времени сесквитерпеновые лактоны принадлежат к различным типам. Углеродный скелет, состоящий из 15 атомов углерода может быть ациклическим (секогермакранолиды), моноциклическим (гермакранолиды, ксантанолиты), бициклическим (эудесманолиты, эфеофиланолиты, кадионолиты, гвайанолиды) и трициклическими (линдаранолиды, конфертдиолиды) с одним γ -, двумя γ - или δ - и γ -лактонными циклами. Лактоны эудесманового типа заслуживают внимания в связи с нахождением в их ряду эффективных лекарственных агентов. Например, метиленлактоны девясила высокого *Inula helenium* являются основой противоязвенного препарата «Аллантон» и антигельминтного препарата «Геленин», сесквитерпеновый лактон полыней α -сантонин используется в качестве антигельминтного препарата, а на основе индивидуального лактона тауремизина, выделенного из полыни таврической *Artemisia taurica* разработан одноименный препарат кардиотонического действия. В последнее десятилетие сесквитерпеновые лактоны активно используются в качестве объектов для синтетических трансформаций, о чем свидетельствует рост публикаций о синтезе новых производных и изучении их биологической активности. Особое место уделяется синтезу азотсодержащих производных метиленлактонов, перспективных для разработки противовирусных и противоопухолевых агентов. При этом все более активно используются каталитические методы модификации структуры, обеспечивающие проведение направленных превращений (введение фармакофорных групп) в мягких условиях. В связи с этим, разработка селективных методов модификации структуры доступных лактонов эудесманового типа – изоалантолактона и алантолактона с введением гетероциклических фрагментов посредством реакций кросс-сочетания, катализируемых соединениями переходных металлов, представляет важную и актуальную задачу.

Цель работы. Изучение Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания метиленлактонов эудесманового типа с производными пиридина, пиримидина и ксантина, а также Cu-катализируемой реакции Манниха терминального алкина на основе 13-пиримидинэудесманолитов и циклизации соответствующих пропаргиламинопроизводных пиримидинэудесманолитов. При этом планировалось решение следующих задач:

1. Исследование реакции изоалантолактона с галогенпиридинами. Получение данных о влиянии природы галогенпиридина и каталитической системы на соотношение и выход продуктов реакции.
2. Разработка способов синтеза пиримидинзамещенных производных изоалантолактона; выявление закономерностей протекания реакции Хека изоалантолактона с замещенными урацилами. Изучение возможностей образования (*E*)-15-пиримидинилэудесманолитов.

3. Изучение реакции Хека ряда метиленлактонов эудесманового типа [изоалантолактона, алантолактона, 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактона и (4,15)-эпоксизоалантолактона] с 8-бромксантинами; получение данных о влиянии структуры реагирующих компонентов, состава каталитической системы и условий реакции на выход и соотношение продуктов.

4. Разработка способов синтеза 11*R*-(5-этинилпиримидинил)эудесманолидов на основе продуктов реакции аза-Михаэля, исследование их активности в Cu-катализируемой реакции Манниха со вторичными аминами и формальдегидом и изучение условий циклизации пропаргиламинопиримидинилэудесманолидов в соответствующие 13-{оксофуоро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эудесманолиды.

5. Анализ некоторых данных структура-активность в ряду синтезированных гетероциклических производных эудесманолидов.

Научная новизна. В процессе выполнения работы впервые исследована катализируемая соединениями палладия реакция кросс-сочетания изоалантолактона с 3-иод-, 4-иод- или 5-бромпиридинами, N(1)-замещенными или N(1),N(3)-дизамещенными 5-галогенурацилами, 8-бромксантинами; синтезированы производные эудесманолидов, содержащие пиридиновые, 2,4-диоксопиримидиновые или пуриновые заместители в положениях C(13) и (или) C(15). Варьирование состава каталитической системы, добавки и основания позволяет изменить селективность реакции кросс-сочетания с увеличением выхода (*E*)-13-(гетарил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов, (*E*)-13-, (*E*)-15-бис-(гетарил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов или 13-нор-11-(гетарил)эудесма-4(15),7(11)-диен-8α,12-олидов. Показана возможность селективной модификации производных изоалантолактона по положению C(15) с введением урацильного или пиридинового фрагмента.

Для реакции метиленлактонов эудесманового типа с 8-бромксантинами найдены условия получения продукта с эндоциклической двойной связью с выходами до 92%. Показано, что добавка тетраалкиламмониевых солей в реакции метиленлактонов с 8-бромксантинами позволяет с высокой селективностью получить 13(2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесманолиды с эндоциклической двойной связью. Для указанных реакций получены данные о влиянии структуры лактона и структуры бромксантина на состав и выход продуктов.

Реакцией Соногаширы доступных производных изоалантолактона – 11*R*-[5-бром(иод)урацил-1-ил]эудесма-4(15)-ен-8β,12-олидов с терминальными алкинами синтезированы 11*R*-[(5-этинил)урацил-1-ил]эудесманолиды, для которых предложены условия циклизации в соответствующие 13{2-оксофуоро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эудесманолиды. Для получения 6-метиламинозамещенных производных фуоро[2,3-*d*]пиримидинов предложена оригинальная методика, включающая Cu-катализируемую реакцию Манниха 11*R*-[(5-этинил)урацил-1-ил]эудесманолида с циклическими вторичными аминами и формальдегидом и последующую эффективную циклизацию.

Методами ИК, УФ, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии охарактеризовано строение всех впервые полученных веществ и установлена стереоселективность изучаемых реакций.

Методом РСА определены геометрия и структурные параметры четырех новых гетероциклических производных изоалантолактона.

Практическая значимость. Разработаны методики синтеза гибридных соединений, содержащие в своей структуре фрагмент сесквитерпенового лактона (изоалантолактона, алантолактона и эпоксиизоалантолактона) и пиримидиндионов, ксантинов (кофеина, теофиллина, теобромина) или 6-метиламино-2-оксофуоро[2,3-*d*]пиримидинов.

Совместно с сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН, изучивших фармакологические свойства новых производных изоалантолактона, выявлена новая группа малотоксичных противоязвенных агентов и проведен анализ "структура - противоязвенная активность". На базе медицинского факультета НГУ осуществлено первичное тестирование гетероциклических эудесманолоидов и выявлены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека.

Апробация работы. Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения" (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 "Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов"), при поддержке гранта РФФИ (№ 14-03-00822), грантов РФФИ (№ 11-03-00242, 12-03-92200, 15-03-06546) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-3986.2012.3, НШ-2625.2014.3).

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, 9 тезисов докладов, получен патент РФ.

Структура диссертации. Работа изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит 78 схем, 9 рисунков, 17 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (193 литературных источника) и приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объектами исследования являлись доступные сесквитерпеновые лактоны эудесманового типа - изоалантолактон **1**, алантолактон **2** и 4,15-замещенные производные изоалантолактона **3**, **4**.

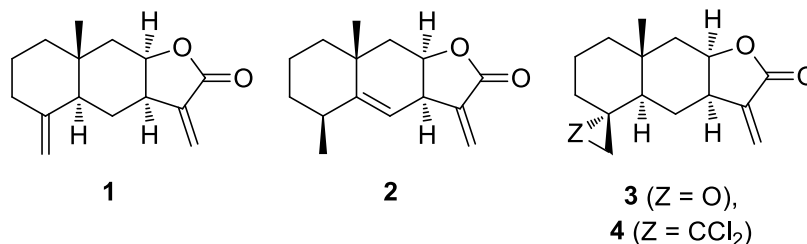


Рис. 1. Объекты исследования

1. Синтез 13-(пиридинил)эудесманолидов

Мы показали, что взаимодействие изоалантолактона **1** с 3-иодпиридином **5**, катализируемое $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, в среде ДМФА в присутствии триэтиламина (120°C , 16 ч) протекает с образованием смеси (*E*)-13-(пиридин-3-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8 β ,12-олида **10** и продукта изомеризации двойной связи и обращения конфигурации атома С(8) **11** (конверсия 65%; соотношение поданным ЯМР ^1H **10:11**, 2:1; выход 42 и 19% соответственно; схема 1, табл. 1). Реакция изоалантолактона **1** с 3-иодпиридином **5**, катализируемая $\text{Pd}(\text{OAc})_2-(o\text{-Tol})_3\text{P}$ приводила к смеси (*E*)-13-(пиридин-3-ил)эудесмадиенолида **10** и 13-нор-11-[(пиридин-3-ил)метил]эудесмадиенолида **11**, выделенных с выходом 46 и 22% (конверсия – 70%, соотношение **10:11**, 2:1). Следует отметить, реакция изоалантолактона **1** с 3-иодпиридином **5** отличается меньшей селективностью образования соединений с экзометиленовой двойной связью по сравнению с реакцией изоалантолактона **1** с иодбензолами.

В специальных опытах было установлено, что при выдерживании 13-(пиридинил)эудесманолида **10** в условиях реакции [$\text{Pd}(\text{OAc})_2-(o\text{-Tol})_3\text{P}-\text{Et}_3\text{N}-\text{DMFA}-120^\circ\text{C}-16\text{ ч}$] изомеризация в **11** не происходит.

Одним из эффективных путей увеличения выходов продуктов реакций кросс-сочетания, в частности реакции Хека, является добавление тетраалкиламмониевых солей к реакционной смеси (условия Джефри). По данным ряда работ указанная добавка способствует стабилизации образующихся *in situ* металлических коллоидов и предотвращает их агрегацию в более крупные неактивные частицы. Добавление ТВАВ в реакции **1** и **5** не повлияло на соотношение продуктов реакции **10:11** (2:1), конверсия составила 80%.

Селективность реакции Хека возрастает при использовании в качестве основания карбонатов щелочных металлов.¹ Взаимодействие изоалантолактона **1** с 3-иодпиридином **5** в присутствии карбоната цезия (усл. *e*) приводило к образованию соединений **10**, **11** в соотношении 5:1 (конверсия 80%). При использовании более дешевого основания – карбоната калия при равных условиях эксперимента (усл. *d*) отмечалось увеличение конверсии (до 88%), однако соотношение изомеров, **10:11** составило 3:1. Как видно, варьирование основания позволяет изменить селективность реакции лактона **1** с 3-иодпиридином **5**.

При взаимодействии метиленлактона **1** с 4-иодпиридином **6** в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2-(o\text{-Tol})_3\text{P}$ (усл. *b*, *v*, *e*) наблюдалась меньшая селективность образования (*E*)-13-(пиридинил)изоалантолактона **12**.

Реакция лактона **1** с 5-бром-6-метоксипиридином **7** в присутствии триэтиламина и ТВАВ, также в качестве основного продукта приводила к соединению **14**, дополнительно выделили (*E*)-13-(1*H*-2-оксопиридин-5-ил)эудесманолид **15** и 13,15-бис(пиридин-3-ил)эудесманолид **16**.

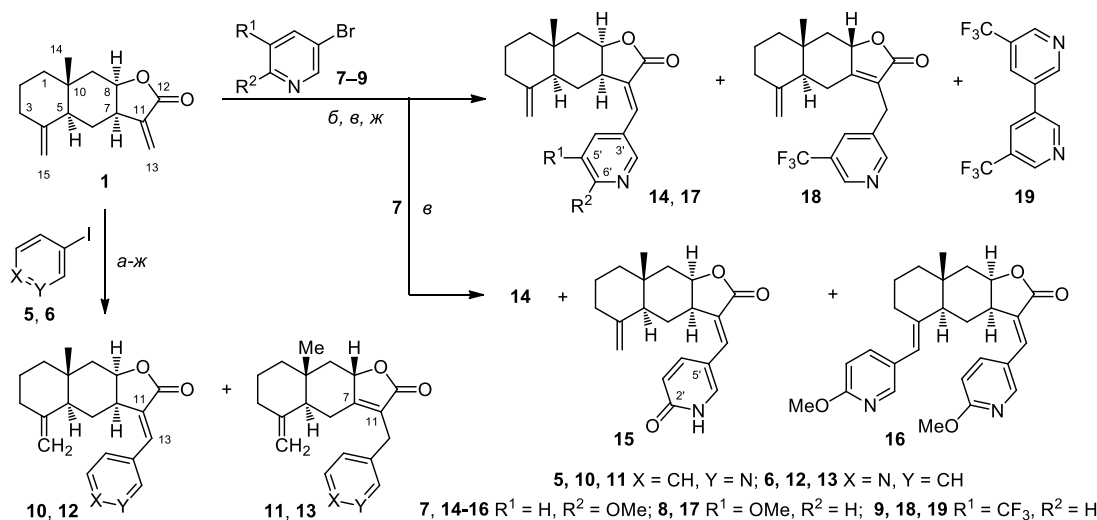
¹ Elford, T.G., Ulaczyk-Lesanco, A., Pascale, G., Wright, G.D., Hall, D.G. Diversity-oriented synthesis and preliminary biological screening of highly substituted five-membered lactones and lactams originating from an allylboration of aldehydes and imines // J. Comb. Chem. – 2009. – N.11. – P. 155-168.

Взаимодействие изоалантолактона **1** с бромпиридинами **7** и **8** в присутствии карбоната цезия проходило с низкой конверсией с образованием (*E*)-13-(пиридин-3-ил)эудесманолидов. Основным продуктом являлся (по данным ХМС) 5,5'-бис(метокси)3,3'-бипиридин **6** (выходом 11%). 3-Бром-5-(трифторметил)пиридин **9** в этих условиях с изоалантолактоном не реагирует; в качестве продукта реакции выделили продукт гомосочетания - 5,5'-бис(трифторметил)-3,3'-бипиридин (выход 17%).

В последнее время в качестве эффективных лигандов Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания, в том числе реакции Хека, рассматриваются производные ксантинов – кофеина и теофиллина.^{2, 3} Мы предположили, что замена лиганда *трис*-(*o*-толил)фосфина на кофеин позволит увеличить конверсию и селективность реакции Хека лактона **1** с галогенпиридинами.

Действительно, взаимодействие лактона **1** с 3-иодпиридином **5**, катализируемое системой Pd(OAc)₂/кофеин, в присутствии Cs₂CO₃ (ДМФА 120°C, 16 ч) проходило с полной конверсией и преимущественным образованием соединения **10** (соотношение **10:11**, 10:1), выделенного с выходом 64% после колоночной хроматографии. Проведение реакции кросс-сочетания лактона **1** и иодида **6** в тех же условиях позволило провести полное превращение исходного лактона с образованием исключительно продукта сдвига двойной связи и обращения конфигурации атома С(8) **13** (выход 53%).

Схема 1



Реагенты и условия: а) Pd(OAc)₂, Et₃N, ДМФА, 120°C, 16ч; б) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ДМФА, 120°C, 16ч; в) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ТВАВ, ДМФА, 120°C, 16ч; д) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, K₂CO₃, ДМФА, 120°C, 16ч; е) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Cs₂CO₃, ДМФА, 120°C, 16ч; ж) Pd(OAc)₂, кофеин, Cs₂CO₃, ДМФА, 120°C, 16ч.

Взаимодействие лактона **1** с замещенными 3-бромпиридинами **7-9**, катализируемое системой Pd(OAc)₂/кофеин, в присутствии Cs₂CO₃ проходило более успешно. В результате реакции были получены соответствующие 13(пиридин-3-ил)эудесманолиды **14, 17** или **18** с

² Luo, F.-T., Lo, H.-K. Short synthesis of bis-NHC-Pd catalyst derived from caffeine and its applications to Suzuki, Heck, and Sonogashira reactions in aqueous solution // J. Organomet. Chem. – 2011. – V.696. – P. 1262-1265.

³ Conelly-Espinosa, P., Toscano, R.A., Morales-Morales, D. Synthesis and characterization of hydrophilic theophylline base compounds and their use as ligands in the microwave assisted Suzuki–Miyaura couplings of halopyridines in water // Tetrahedron. Lett. – 2014. – V.55. – P. 5841-5845.

выходом 51-89%. Характерно, что реакция изоалантолактона **11** с метоксизамещенными бромпиридинами **7**, **8** приводила к (*E*)-13-(пиридинил)эудесманолидам **14**, **17** с выходом 51 или 89%, продукты эндоциклического строения не были обнаружены. Взаимодействие метиленлактона **1** с трифторметилзамещенным пиридином **9** приводило к изомерному продукту эндоциклического строения **18** (табл. 1).

Таблица 1

Галоген-пиридин	Метод	Лиганд, моль %		Основание, эквив.	ТВАВ, эквив.	Конверсия, %	Продукт	Выход, %
5	<i>a</i>	–	–	Et ₃ N	–	65	10 11	42 19
	<i>б</i>	(Tol) ₃ P	16	Et ₃ N	–	70	10 11	46 22
	<i>в</i>	(Tol) ₃ P	16	Et ₃ N	1.0	80	10 11	52 25
	<i>д</i>	(Tol) ₃ P	16	K ₂ CO ₃	–	88	10 11	63 20
	<i>e</i>	(Tol) ₃ P	16	Cs ₂ CO ₃	–	80	10 11	62 13
	<i>ж</i>	Кофеин	8	Cs ₂ CO ₃	–	100	10	64
6	<i>б</i>	(Tol) ₃ P	16	Et ₃ N	–	70	12 13	41 33
	<i>в</i>	(Tol) ₃ P	16	Et ₃ N	1.0	100	12 13	47 46
	<i>e</i>	(Tol) ₃ P	16	Cs ₂ CO ₃	–	89	12 13	29 56
	<i>ж</i>	Кофеин	8	Cs ₂ CO ₃	–	100	13	53
7	<i>в</i>	(Tol) ₃ P	16	Et ₃ N	1.0	100	14 15 16	44 16 10
	<i>e</i>	(Tol) ₃ P	16	Cs ₂ CO ₃	–	23	14	21
	<i>ж</i>	Кофеин	8	Cs ₂ CO ₃	–	60	14	51
8	<i>e</i>	(Tol) ₃ P	16	Cs ₂ CO ₃	–	15	17	14
	<i>ж</i>	Кофеин	8	Cs ₂ CO ₃	–	93	17	89
9	<i>e</i>	(Tol) ₃ P	16	Cs ₂ CO ₃	–	–	19	17
	<i>ж</i>	Кофеин	8	Cs ₂ CO ₃	–	100	18	72

2. Реакция Хека изоалантолактона с 5-галогензамещенными производными урацила

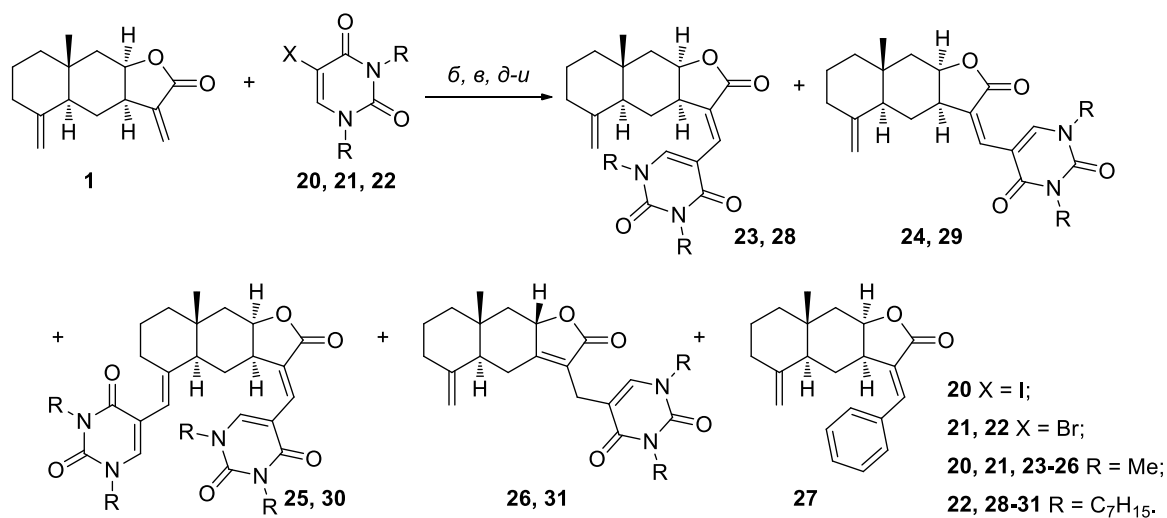
Нами установлено, что взаимодействие изоалантолактона **1** с 5-иод-1,3-диметилурацилом **20**, катализируемое системой Pd(OAc)₂-(*o*-Tol)₃P (4:16 мол%) в среде ДМФА в присутствии Et₃N протекало с конверсией 71% с образованием в основном *E*-13-[(1,3-диметил)-2,4-диоксопиримидин-5-ил]изоалантолактона **23** (схема 2, табл. 2). Для достижения полного превращения лактона **1** при взаимодействии с 5-бром-1,3-диметилурацилом **21** потребовалось увеличить времени реакции до 30 ч при температуре 120-130°C. В составе продуктов реакции лактона **1** и **21** определяли (*Z*)-изомер **24**,

13,14(бис)-пиримидинозамещенных производных изоалантолактона **25** и эндоциклический продукт **26** в соотношении 12:2:4:1. Использование трифенилфосфина в качестве лиганда (условия *з*) позволило уменьшить время реакции до 18 ч и исключить образование дизамещенного лактона **25**, однако реакция сопровождалась увеличением выхода эндоциклического лактона **26** и образованием известного 13-фенилизоалантолактона **27** (соотношение **23:24:26:27** = 8:1:3:3). Образование побочного продукта **27** можно объяснить деструкцией фосфинового лиганда с разрывом связи С-Р и переносом арильного заместителя фосфинового лиганда на палладий с последующим участием данного заместителя в формировании продукта реакции. Применение BINAP в качестве лиганда приводило к образованию тех же соединений (соотношение **23:24:26:27** = 9:1:2:1) с низкой конверсией (55 %).

Следует отметить, что использование карбонатов щелочных металлов в качестве основания оказалось неэффективным в отличие от реакции изоалантолактона **1** с галогенпиримидинами. Так, взаимодействие изоалантолактона **1** с 5-бром-1,3-диметилурацилом **20** в присутствии карбоната цезия приводило к образованию соединений **23:24:25** = 5:1:1. В присутствии более дешевого основания K_2CO_3 при тех же условиях эксперимента (*д*) отмечалось снижение конверсии до 74% (табл. 2).

Взаимодействие изоалантолактона **1** с 5-бром-1,3-диметилурацилом **20** в присутствии ТВАВ (условия *в*) характеризуется увеличением селективности образования соединения **23** [соотношение **23:24:25:26** = 7:1:1:1] и суммарного выхода продуктов (схема 2).

Схема 2



Реагенты и условия: б) $Pd(OAc)_2$, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ДМФА, 120-130°C, 18-30ч; в) $Pd(OAc)_2$, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ТВАВ, ДМФА, 120°C, 16ч; д) $Pd(OAc)_2$, (*o*-Tol)₃P, K_2CO_3 , ДМФА, 120°C, 16ч; е) $Pd(OAc)_2$, (*o*-Tol)₃P, Cs_2CO_3 , ДМФА, 120°C, 16ч; з) $Pd(OAc)_2$, Ph₃P, Et₃N, ДМФА, 130°C, 18ч; и) $Pd(OAc)_2$, BINAP, Et₃N, ДМФА, 130°C, 18ч.

Взаимодействие изоалантолактона **1** с 5-бром-1,3-дигептилурацилом **22** в условиях *в* приводит к образованию (*E*)-13-(1,3-дигептил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманоида **28** в качестве основного продукта. Дополнительно образуются (*Z*)-13-(1,3-дигептил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманоид **29**, 13,15-бис(2,4-диоксотетрагидропиримидино)эудесманоид **30** и эндоциклический лактон **31**. На

основании анализа спектров ЯМР ^1H реакционных масс определено, что соотношение лактонов **28:29:30:31** составило 10:1:2:1.

Таблица 2. Взаимодействие изоалантолактона с 5-иод-1,3-диметилурацилом, 5-бром-1,3-диметилурацилом

№	Урацил	Условия	Конв., %	Соотношение				
				23	24	25	26	27
1	20	б) Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, ДМФА, 120-130°C, 18-30ч	71	19	1	-	-	-
2	21	б) Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, ДМФА, 120-130°C, 18-30ч	95	12	2	4	1	-
3	21	з) Pd(OAc) ₂ , Ph ₃ P, Et ₃ N, ДМФА, 130°C, 18ч	96	8	1	-	3	3
4	21	и) Pd(OAc) ₂ , BINAP, Et ₃ N, ДМФА, 130°C, 18ч	55	9	1	-	2	1
5	21	д) Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, K ₂ CO ₃ , ДМФА, 120°C, 16ч	74	7	1	-	-	-
6	21	е) Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Cs ₂ CO ₃ , ДМФА, 120°C, 16ч	93	5	1	1	-	-
7	21	в) Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, ТВАВ, ДМФА, 120°C, 30ч	99	7	1	1	1	-

Реакция изоалантолактона **1** с 5-бром-1,3-(2-цианоэтил)урацилом **32** (схема 3, усл. в) приводит к образованию изомерных 13-(2,4-диоксотетрагидропиримидино)-замещенных лактонов **33-35**, **37** и 13,15-дизамещенного лактона **36**. После колоночной хроматографии реакционной смеси на силикагеле соединения **33**, **34**, **35**, **36** и **37** выделили в индивидуальном виде с выходом 20, 32, 6, 4 и 10% соответственно. Образование лактонов **34** и **35**, содержащих монозамещенный урацильный заместитель, связано с известной легкостью реакции *ретро*-Михаэля для производных 1,3-бис-(2-цианоэтил)урацила. Структура (*E*)-лактона **34** подтверждена данными РСА (рис. 2).

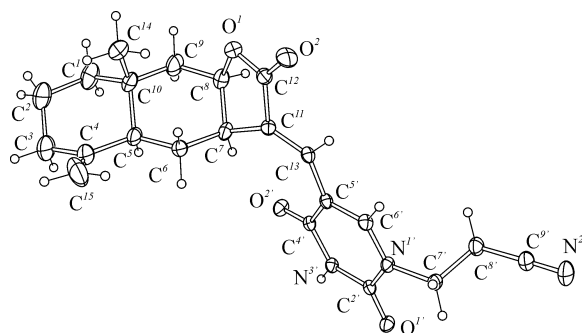
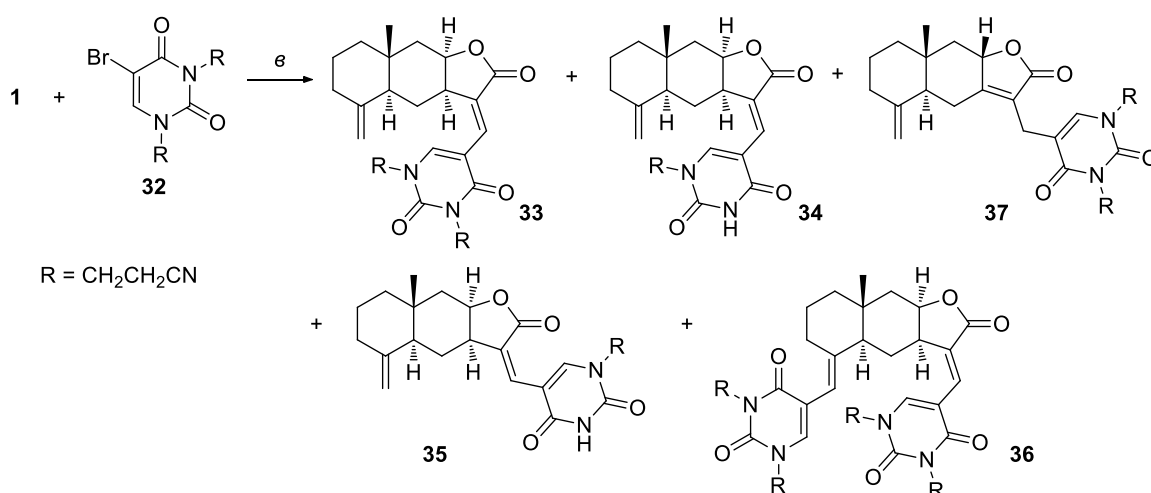


Рис. 2. Пространственное строение соединения **34** по данным РСА⁴

Схема 3

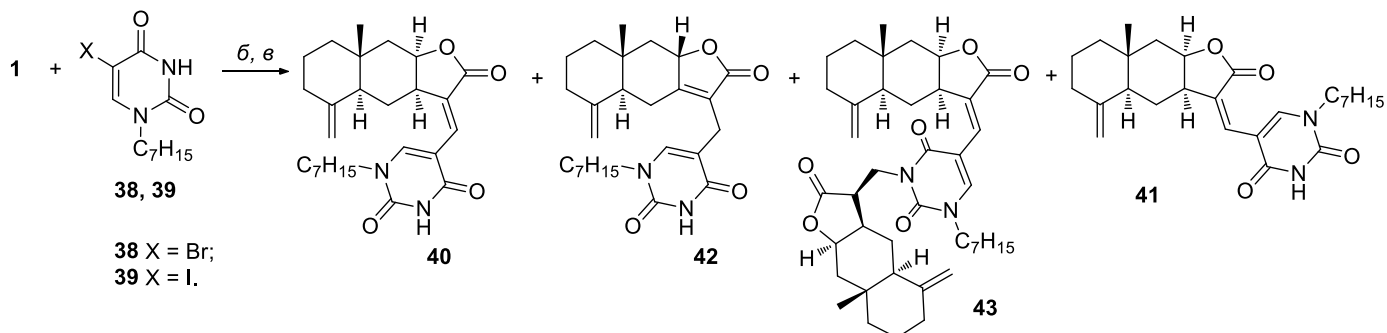


Реагенты и условия: в) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ТВАВ, ДМФА, 130°C, 30ч.

⁴ Здесь и далее автор выражает благодарность Рыбаловой Т.В. за проведение рентгеноструктурного анализа и расшифровку полученных результатов

В выбранных условиях *б*, *в* исследовано взаимодействие изоалантолактона **1** с N(1)-монозамещенными урацилами. Реакция метиленлактона **1** с 5-бром-1-гептилурацилом **38** (условия *б*) протекала с образованием смеси изомерных лактонов **40-42** и соединения **43** – продукта присоединения по Михаэлю лактона **1** к монозамещенному урацилу **40** (соотношение **40:41:42:43**, 7:1:2:1.5). Реакция изоалантолактона **1** с 1-гептил-5-иодурацилом **39** в присутствии ТВАВ (условия *в*), отличалась бóльшей селективностью; соединения **40**, **41**, **42** получали в соотношении 10:1:2 (схема 4, табл. 3).

Схема 4



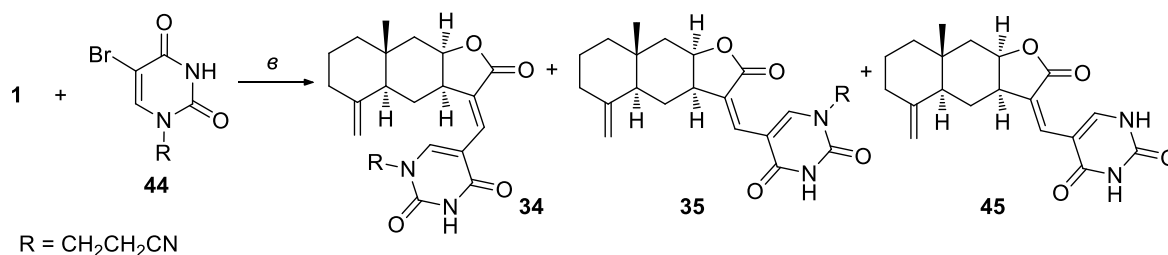
Реагенты и условия: *б*) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ДМФА, 120-130°C, 30ч;
в) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ТВАВ, ДМФА, 130°C, 30ч.

Таблица 3. Взаимодействие изоалантолактона с 5-бром-1-*n*-гептилурацилом и 5-иод-1-*n*-гептилурацилом

№	Урацил	Основание/ добавка	Конверсия, %	Выход, %			
				40	41	42	43
<i>б</i>	38	Et ₃ N	72	58	8	19	15
<i>в</i>	39	Et ₃ N/ТВАВ	86	70	7	23	-

Взаимодействие изоалантолактона **1** с 5-бром-1-(2-цианоэтил)урацилом **44** в указанных условиях эксперимента приводило к образованию трех соединений: основного 13-(*E*)-[1-(2-цианоэтил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил]эудесманолида **34** и 13-(*Z*)-[1-(2-цианоэтил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил]- и 13-(*Z*)-[2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил]-замещенных лактонов **35**, **49**, выделенных с выходом 43, 4 и 14% соответственно (схема 5). Как видно, отмеченное выше увеличение селективности образования (*E*)-13-замещенных производных изоалантолактона **1** в реакциях кросс-сочетания с участием 1,3-дизамещенных 5-галогенурацилов **20**, **21**, **22** в условиях *в* характерно также для монозамещенных 5-галогенурацилов **38**, **44**.

Схема 5



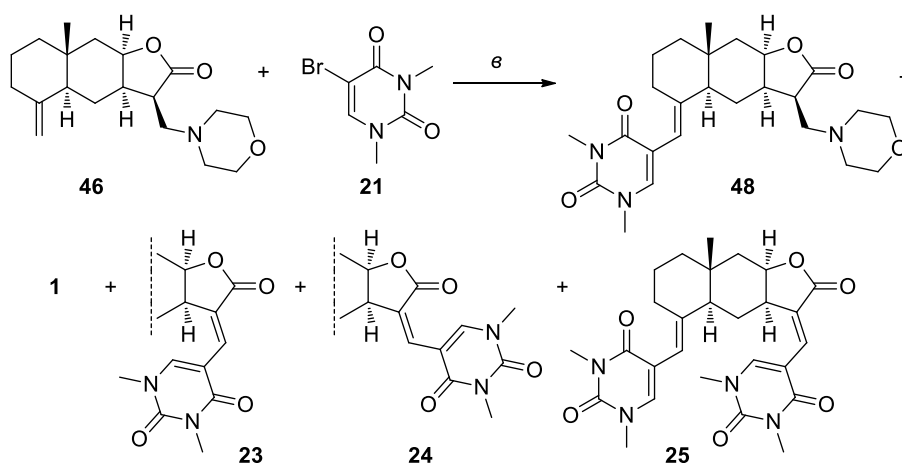
Реагенты и условия: *в*) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ТВАВ, ДМФА, 130°C, 30ч.

3. Синтез 15-замещенных эудесманолидов в условиях реакции Хека

Для получения C(15)-замещенных эудесманолидов нами изучена реакция C(13)-замещенных производных изоалантолактона **46**, **47**. Выше мы показали, что выход 13,15-дизамещенных эудесманолидов возрастает с увеличением времени контакта реагентов, при проведении реакции в присутствии тетраалкиламмониевых солей, а также при использовании Cs₂CO₃ в качестве основания. Значительное образование C(15)-замещенных эудесманолидов свидетельствует о высокой активности экзометиленой двойной связи кольца А в реакции кросс-сочетания.

Для изучения возможности получения 15-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманолидов нами исследовано взаимодействие доступного морфолинового аддукта изоалантолактона **46** с 5-бромдиметилаурацилом **21**, катализируемое Pd(OAc)₂ - (o-Tol)₃P, в присутствии Et₃N и добавки ТВАВ (120°C, 30ч). В результате была получена смесь продуктов **48:1:23:24:25** в соотношении 13:5:7:1:6 (схема 6). После колоночной хроматографии продукт **48** был выделен с выходом 36%.

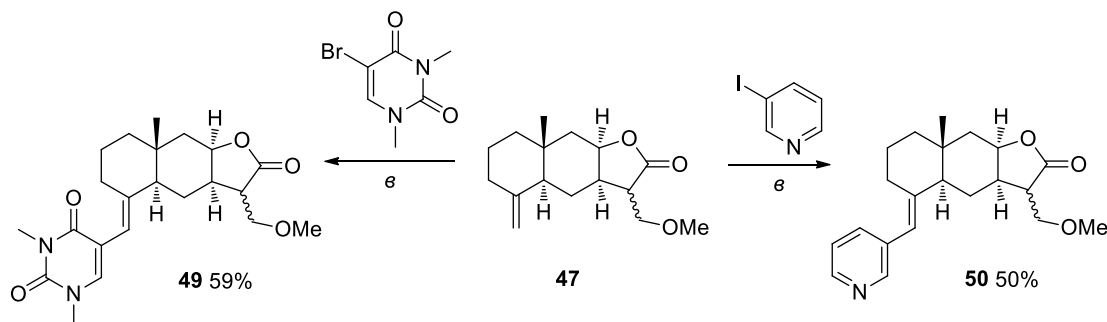
Схема 6



Реагенты и условия: в) Pd(OAc)₂, (o-Tol)₃P, Et₃N, ТВАВ, ДМФА, 120°C, 30ч

Введение в описанную реакцию Хека 13-метокси-11,13-дигидроизоалантолактона **47** (соотношение диастереомеров *R*- и *S*-конфигурации 1:1) позволило синтезировать 15-(*E*)-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманолид **49** в качестве основного продукта (схема 7). Соотношение продуктов *R*-**49** и *S*-**49** в ходе реакции не изменилось (1:1). Взаимодействие **47** с иодидом **5** в условиях в приводит к образованию смеси целевых продуктов (соотношение *R*-**50** и *S*-**50**, 1:1) с выходом 50%.

Схема 7



Реагенты и условия: в) Pd(OAc)₂, (o-Tol)₃P, Et₃N, ТВАВ, ДМФА, 120°C, 30ч.

4. Синтез производных метиленлактонов эудесманового типа, содержащих фрагмент пуриновых алкалоидов

Нами исследована возможность получения гибридных соединений, содержащих фрагменты сесквитерпеновых лактонов и пуриновых алкалоидов (ксантинов). Следует отметить, что модификации указанных алкалоидов – кофеина, теобромина и теофиллина в последнее время уделяется значительное внимание в связи с нахождением данных биологических свойств их производных. Так, взаимодействие изоалантолактона **1** с 8-бромкофеином **51** в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂-(*o*-Tol)₃P (усл. а, табл. 4) протекало с образованием смеси (*E*)-13-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8 α ,12-олида **54** и 13-нор-11-[(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)метил]эудесма-4(15),7(11)-диен-8 β ,12-олида **55**, выделенных с выходом 52 и 32% (схема 8).

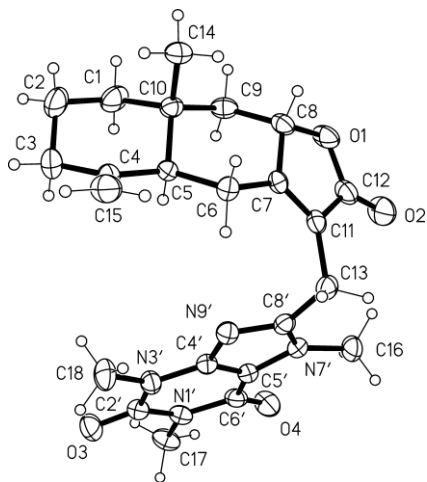


Рис. 3. Пространственное строение соединения **55** по данным РСА

Характерно, что проведение реакции в присутствии карбоната цезия (табл. 4, усл. б) отличалось малой эффективностью. При проведении реакции изоалантолактона **1** с 8-бромкофеином **51** в условиях безлигандного катализа (усл. в, г) селективность реакции увеличивалась, при этом значительное влияние на состав продуктов реакции оказывал растворитель; при проведении реакции в воде (усл. г) наблюдалось увеличение конверсии и селективность образования экзоциклического продукта **54**. Можно предположить, что кофеин, образующийся в результате реакции дегалогенирования, участвует в каталитическом цикле в качестве лиганда и обуславливает изменение селективности реакции.

Проведение реакции изоалантолактона **1** с 8-бромкофеином **51** в присутствии ТВАВ (табл. 4, усл. д) и повышение температуры реакции позволили увеличить образование эндоциклического лактона **55** (конверсия 70%, соотношении 1:6). Повышение температуры реакции и изменение соотношения реагирующих компонентов позволило увеличить конверсию реакции до 96%, а выход эндоциклического соединения **55** до 92% (табл. 4, усл. е, ж). Уменьшение концентрации добавки привело только к уменьшению конверсии, а соотношение продуктов **54-55** не изменялось. Соотношение продуктов реакции **54, 55** при добавлении ТВАВ в ДМФА в отсутствие лиганда (усл. к) составило 1:3 (конверсия 82%). Увеличение селективности образования продукта **55** наблюдалось также в опытах с другими добавками: бензилтриэтиламмоний хлорид (соотношение **54-55**, 1:5), бензилтриметиламмоний бромид (соотношение **54-55**, 1:14), тетраэтиламмоний хлорид (соотношение **54-55**, 1:25). Как видно, увеличение температуры и времени реакции, а также добавка тетраалкиламмониевых солей способствуют образованию соединения с эндоциклической двойной связью **55**.

Схема 8

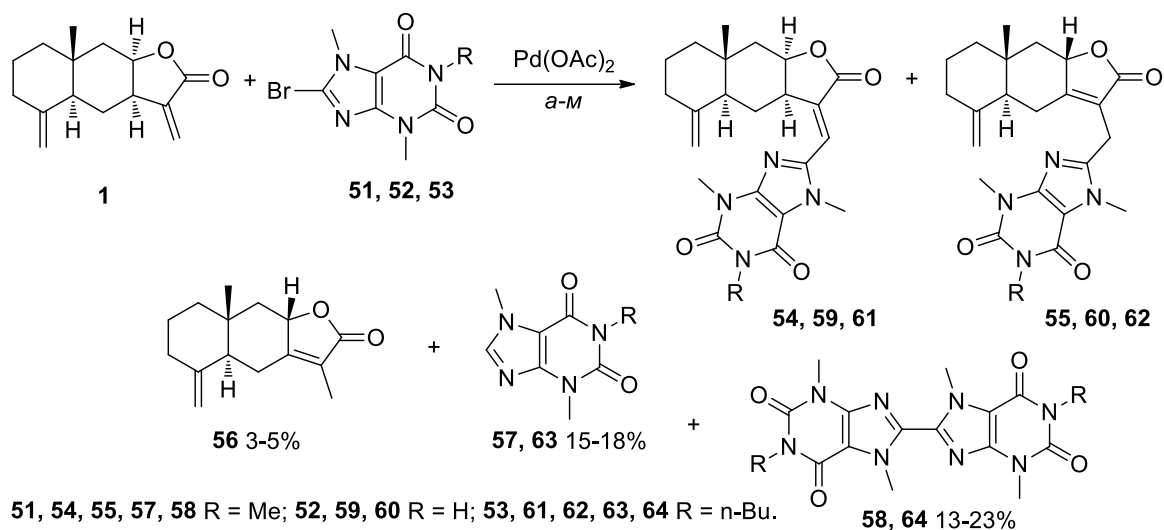


Таблица 4. Реакция кросс-сочетания изоалантолактона **1** с 8-бромкофеином **51**. Влияние основания и добавки на конверсию и соотношение продуктов реакции

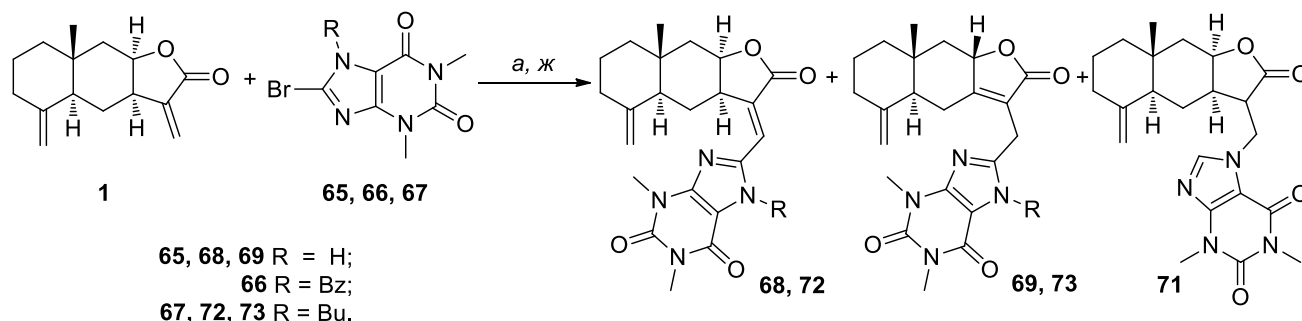
№	Изб. 24 экв.	Лиганд	Основание / добавка (экв.)	Растворитель	Т, °С	t, ч	Конв., %	Соотношение
								54/55
<i>a</i>	1.2	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Et ₃ N	ДМФА	120	20	85	3:2
<i>б</i>	1.2	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Cs ₂ CO ₃	ДМФА	120	20	50	3:2
<i>в</i>	1.2	-	Et ₃ N	ДМФА	120	20	75	1:1
<i>г</i>	1.2	-	Et ₃ N / ТВАВ	H ₂ O	120	20	90	ТОЛЬКО 54
<i>д</i>	1.2	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Et ₃ N / ТВАВ	ДМФА	120	40	70	1:6
<i>е</i>	1.2	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Et ₃ N / ТВАВ	ДМФА	140	40	>80	1:25
<i>жс</i>	1.5	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Et ₃ N / ТВАВ	ДМФА	140	40	>96	1:50
<i>з</i>	1.5	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Et ₃ N/ТВАВ (0.5)	ДМФА	140	40	>88	1:50
<i>и</i>	1.5	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Et ₃ N/ТВАВ (0.1)	ДМФА	140	40	>84	1:50
<i>к</i>	1.2	-	Et ₃ N/ТВАВ	ДМФА	120	20	82	1:3
<i>л</i>	1.5	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Et ₃ N/ТЕВА (1.0)	ДМФА	140	40	100	1:5
<i>м</i>	1.5	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Et ₃ N/ВТМАВ (1.0)	ДМФА	140	40	88	1:14

Результаты взаимодействия изоалантолактона **1** с 8-бромтеобромином **52** и 1-(*n*-бутил)-8-бромтеобромином **53** приведены в таблице 5. Как видно, оба ксантина проявили высокую активность в реакции кросс-сочетания. Можно отметить несколько большую селективность образования эндоциклического лактона **62** по сравнению с лактоном **60** в опытах с добавлением ТВАВ. При разделении реакционной смеси на колонке с силикагелем выделили некоторые побочные продукты: астеролид **56** (4%), 1-*n*-бутилтеобромин **63** (6%), 8,8'-бис-(1-(*n*-бутил)-3,7-диметил)ксантин **64** (13%).

Взаимодействие 8-бромтеофиллина **65** с изоалантолактоном **1** в условиях *a* протекало с низкой конверсией и приводило к образованию смеси соединений: продуктов реакции кросс-сочетания **68** **69** и продукта нуклеофильного присоединения теофиллина к

изоалантолактону **71** с выходами 20, 6 и 18% соответственно (схема 9, табл. 5). Проведение реакции лактона **1** с бромидом **65** в присутствии ТВАВ позволило увеличить конверсию, изменить селективность и выделить соединения **68**, **69**; при этом соединение **71** выделено не было.

Схема 9

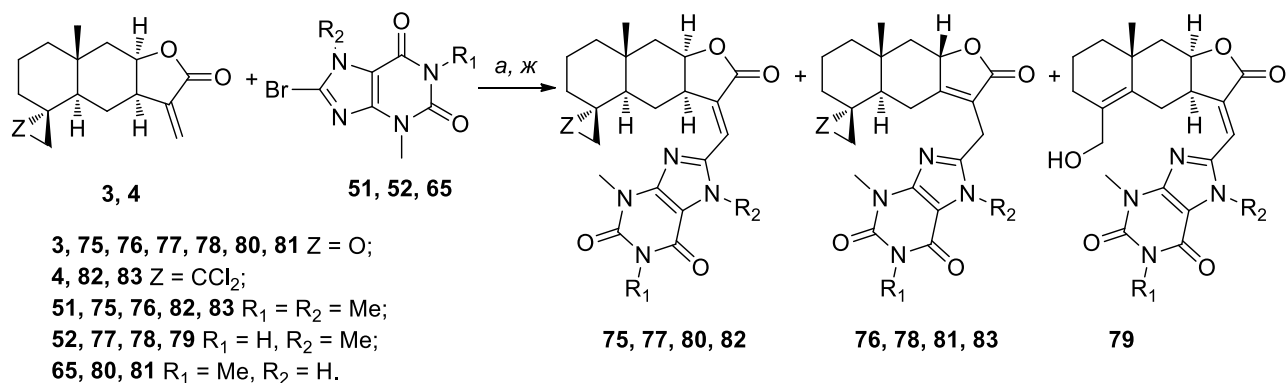


Реагенты и условия: а) Pd(OAc)₂, (o-Tol)₃P, Et₃N, ДМФА, 120°C, 20 ч;
 ж) Pd(OAc)₂, (o-Tol)₃P, ТВАВ, Et₃N, ДМФА, 140°C, 40 ч.

Взаимодействие бензил-производного 8-бромтеофиллина **66** с изоалантолактоном **1** приводило к образованию соединений **68**, **69** с выходами 44 и 15% (усл. а), 22 и 48% (усл. ж). Характерно, что реакция Хека сопровождалась дебензоилированием. 7-(*n*-Бутил)-8-бромтеофиллин **67** проявил более высокую активность в реакции с метиленлактоном **1**. Характерно некоторое снижение селективности реакции образования соединений **72**, **73** в указанных условиях по сравнению в реакции метиленлактона **1** с 8-брокофеином **51**.

4,15-Эпоксизоалантолактон **3** и 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактон **4** проявили высокую активность в реакции Хека с арилгалогенидами. Результаты взаимодействия 4,15-эпоксизоалантолактона **3** с 8-бромксантинами **24**, **25**, **26** приведены в таблице 5 (схема 10). Так, метиленлактон **3** проявил высокую активность в реакции с 8-бромкофеином **51** в условиях а и ж. Выходы продуктов **75** и **76** составили 53 и 46%. Реакция лактона **3** с 8-бромкофеином **51** в условиях добавки ТВАВ протекала с меньшей селективностью образования соединения **76** - продукта сдвига двойной связи и обращения конфигурации в положении С(8). Взаимодействие 4,15-эпоксизоалантолактона **3** с 8-бромтеобромином **52** в условиях а протекало с высокой степенью превращения и образованием смеси изомерных 13-(*E*)-(пурин-8-ил)эудесманолида **77** и продукта сдвига двойной связи и обращения конфигурации в положении С(8) **78**; в этих условиях дополнительно выделяли продукт раскрытия эпоксидного цикла **79** (выход 30%). Селективность указанной реакции была аналогична селективности реакции Хека указанного бромида с изоалантолактоном **1**. Взаимодействие метиленлактона **3** с 8-бромтеофиллином **65** проходило с низкой конверсией (также как и в реакции изоалантолактона **1** с бромидом **65**), а соотношение продуктов **80**, **81** составило 2:1. Гибридные структуры **80** и **81**, содержащие фрагмент 4,15-эпоксизоалантолактона **3** и теофиллина, выделяли с выходами 35 и 18%.

Схема 10

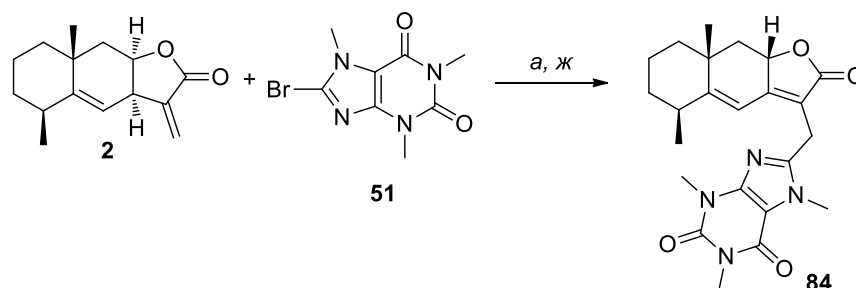


Реагенты и условия: *a*) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ДМФА, 120°C, 20 ч;
ж) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, ТВАВ, Et₃N, ДМФА, 140°C, 40 ч.

Взаимодействие 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактона **4** с 8-бромкофеином **51** в условиях *a* протекало с высокой конверсией и приводило к образованию смеси изомерных продуктов **82, 83** в соотношении 3:2 (схема 10, табл.5). Выход соединений **82, 83** после колоночной хроматографии составил 52 и 31%. Большую селективность реакции метиленлактона **4** с бромидом **51** удалось достичь при использовании в качестве добавки ТВАВ: соотношение продуктов **82, 83** составило 1:8 (выход после колоночной хроматографии 9 и 76% соответственно).

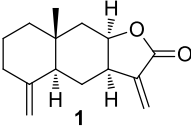
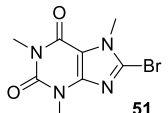
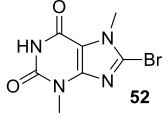
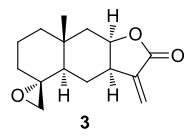
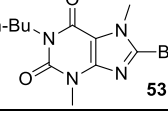
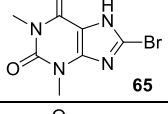
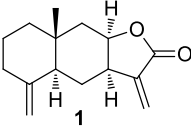
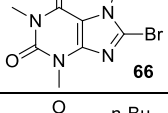
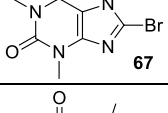
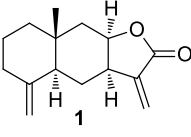
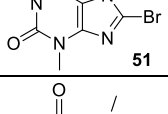
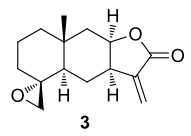
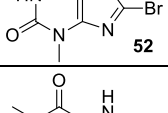
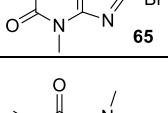
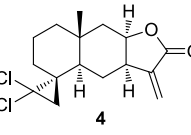
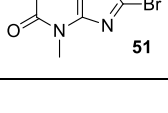
Алантолактон **2** оказался менее активным в реакции кросс-сочетания с 8-бромкофеином **51** в условиях *a* – конверсия реакции составила 30%. Для этой реакции характерно образование только продукта сдвига двойной связи и обращения конфигурации в положении С(8) **84**. Реакция алантолактона с 8-бромкофеином **51** в условиях *ж* проходила с конверсией 96%, выход соединения **84** после колоночной хроматографии составил 46% (схема 11).

Схема 11



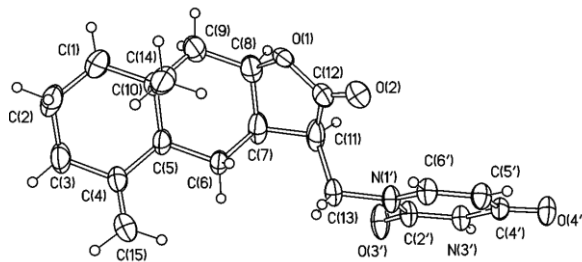
Реагенты и условия: *a*) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, ДМФА, 120°C, 20 ч;
ж) Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, ТВАВ, Et₃N, ДМФА, 140°C, 40 ч.

Таблица 5. Реакция Хека метиленлактонов **1, 3, 4** с 8-бромксантинами **51, 52, 65**

№	Лактон	Ксантин	Усл.	Конверсия, %	Соотношение <i>экзо/эндо</i>	Выход <i>экзо/эндо</i> , %		
1			<i>a</i>	85	54-55 , 3:2	52/32		
			<i>жс</i>	>96	54-55 , 1:50	2/92		
2			<i>a</i>	76	59-60 , 3:2	44/32		
			<i>жс</i>	93	59-60 , 1:5	8/87		
3				<i>a</i>	100	61-62 , 3:2	41/56	
				<i>жс</i>	100	61-62 , 1:15	4/92	
4				<i>a</i>	47	68-69 , 3:1	20/6	
				<i>жс</i>	90	68-69 , 1:2	22/48	
5					<i>a</i>	62	68-69 , 3:1	44/15
					<i>жс</i>	90	68-69 , 1:2	22/48
6				<i>a</i>	78	72-73 , 1:1	39/34	
				<i>жс</i>	92	72-73 , 1:5	14/75	
7					<i>a</i>	96	92-93 , 3:2	53/27
					<i>жс</i>	99	92-93 , 1:7	3/46
8					<i>a</i>	100	94-95 , 2:1	38/28
9					<i>a</i>	57	97-98 , 2:1	35/18
10					<i>a</i>	86	82-83 , 3:2	52/31
					<i>жс</i>	96	82-83 , 1:8	9/76

5. Синтез фуropyрииминовых производных изоалантолактона

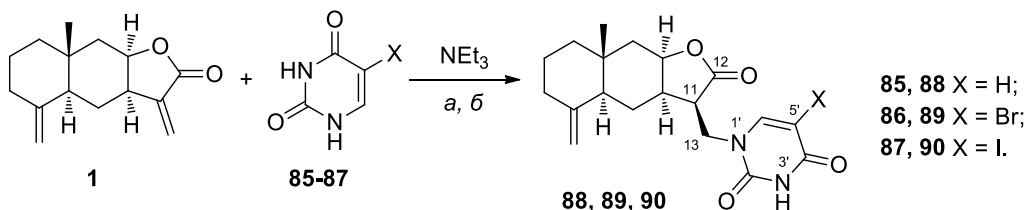
Реакция аза-Михаэля изоалантолактона **1** с урацилом **85** в водном спирте при комнатной температуре протекала региоселективно с образованием продукта 11R-(2,4-диоксотетрагидро-пиримидин-1-илметил)эудесма-4(15)-ен-8β,12-олида **88** (выход 85%; схема 12). Регио- и стереоселективностью характеризуется также взаимодействие метиленлактона **1** с 5-бром- или 5-иодурацилами **86** и **87**; для достижения полной конверсии исходного соединения потребовалось дополнительное нагревание реакционной смеси до 60°C. 11R-[5-бром(иод)-2,4-диоксотетрагидро-пиримидин-1-илметил]эудесма-4(15)-ен-8β,12-олиды **89**, **90** выделяли с выходом 75 и 83% соответственно. Стереоконфигурация нового асимметрического центра соединений **88-89** установлена на основании спектров NOE-корреляций по наличию NOE-эффекта между протонами H(5)-H(7), H(7)-H(11) и H(8)-H(11), а также на основе данных РСА для соединения **88**.



Р

ис. 4. Пространственное строение соединения **88** по данным РСА

Схема 12

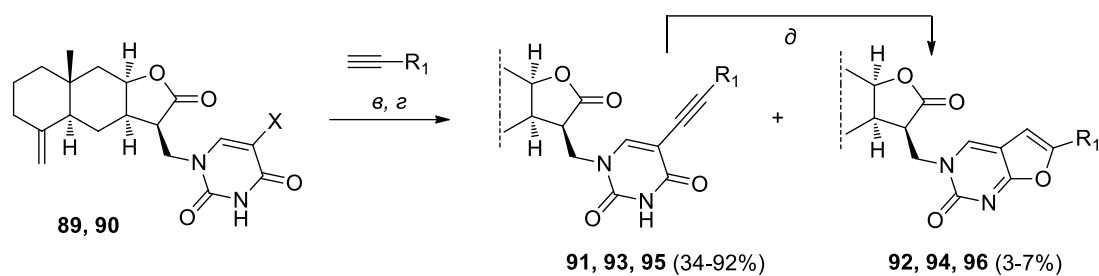


Реагенты и условия: а) H₂O/EtOH, 20°C, 48ч; б) 1. H₂O/EtOH, 20°C, 24ч, 2. H₂O/EtOH, 60°C, 3ч

Нами показано, что соединение **90** обладает высокой активностью в реакции кросс-сочетания с фенилацетиленом и 2-этинилпиридином (схема 13). Реакцию проводили при комнатной температуре в присутствии Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 моль. %), CuI (20 моль. %) и Et₃N (2 экв.) в ДМФА. Выход 5-алкинипиримидинов **91** или **93** составил 84 и 70% соответственно. Дополнительно выделяли продукты циклизации – 3,6-дизамещенные фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны **92**, **94** (выход 9 и 3%). При обработке соединений **91**, **93** действием AgNO₃ (10 мол %) в ацетоне получали соответствующие фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны **92**, **94**, содержащие фенильный или пиридиновый заместитель в α-положении фуранового цикла (выход 81 и 100% соответственно).

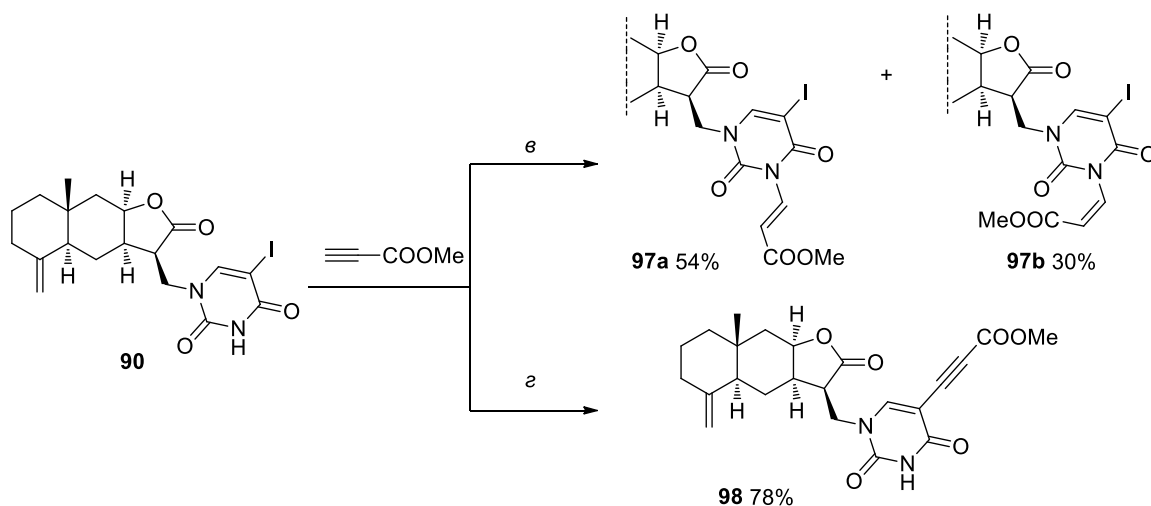
Взаимодействие иодида **90** с метилпропиолатом в описанных условиях приводило к образованию продуктов нуклеофильного присоединения **97a,b** (конверсия 60%, выход 54 и 30% соответственно), а образование продуктов кросс-сочетания не наблюдалось. Соединение **98** (выход 78%) получали в качестве единственного продукта при проведении реакции Соногаширы в присутствии большого избытка метилпропиолата и нагревании до 60°C (схема 14).

Схема 13



$R_1 = \text{Ph}$ (91, 92), 3-Py (93, 94).

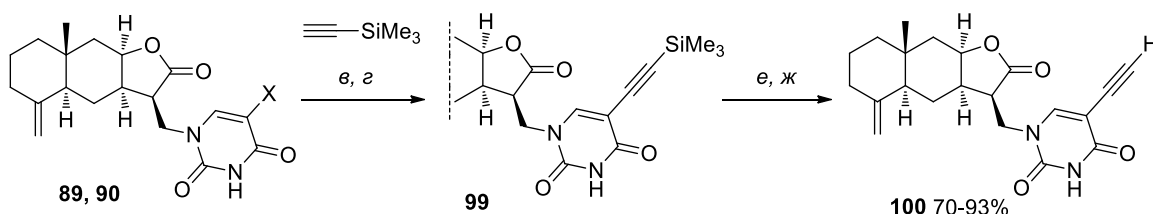
Схема 14



Реагенты и условия: в) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , ДМФА, 20°C , 5-12ч; з) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , ДМФА, 60°C , 18ч; д) AgNO_3 (10 мол %), ацетон, 20°C , 24-48ч

Реакция кросс-сочетания иодида **90** с триметилсилилацетиленом протекала с образованием соединения **99** (выход 92%; схема 15). Взаимодействие бромиды **89** с триметилсилилацетиленом проходило только при нагревании до 60°C ; после колоночной хроматографии выделяли соединение **99** (выход 85%). При действии на **99** фтористого аммония в присутствии тетрабутиламмоний бромиды в метаноле получали 11*R*-(5-этинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-илметил)эудесма-4(15)-ен-8β,12-олид **100** (выход 70-93%). Легкость образования и выделения **100** обеспечили целесообразность проведения дальнейших трансформаций этого соединения.

Схема 15

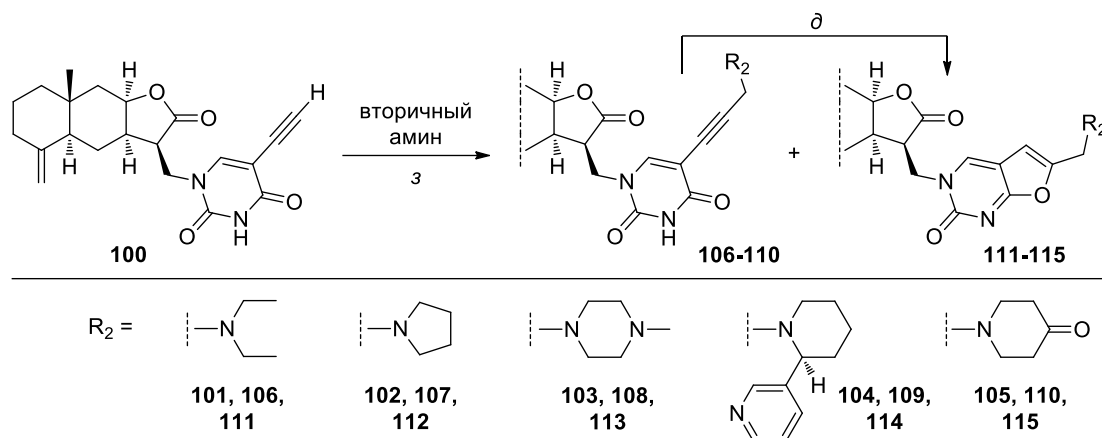


Реагенты и условия: в) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , ДМФА, 20°C , 5-12ч; з) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , ДМФА, 60°C , 18ч; ж) NH_4F (3 экв.), ТВАВ (1 экв.), MeOH , Ar , 20°C , 24ч

Cu -катализируемая реакция Манниха терминальных алкинов со вторичными аминами и формальдегидом позволяет с хорошими выходами синтезировать пропаргиламинопроизводные различных полифункциональных соединений. Мы показали, что при

взаимодействии терминального алкина **100** с диэтиламином и формальдегидом в диоксане в присутствии каталитических количеств CuI образуется 5-[(3-диэтиламино)пропинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил]эудесманолид **106** (выход 73%; схема 16, табл. 6). Увеличение температуры реакции до 95°C приводило к смеси соединения **106** и продукта циклизации **111** (соотношение 1:2, по данным ЯМР ^1H). Индивидуальное соединение **111** (выход 82%) получали при циклизации **106** под действием нитрата серебра в ацетоне.

Схема 16



Реагенты и условия: д) AgNO_3 (10 мол %), ацетон, 20°C, 24-48ч; з) CuI (5 мол %), параформ, диоксан, 60°C, 5-10ч

Cu-катализируемая реакция Манниха ацетилена **100** с другими вторичными аминами (диэтиламином, пирролидином, анабазином, 4-пиперидоном и N-метилпиперазином) и формальдегидом при 60°C селективно приводило к высокими выходами к соответствующим пропаргиламинопроизводным **107-110**, которые при действии на них AgNO_3 (10 моль %) в ацетоне гладко циклизовались в соответствующие фуро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны **112-115** (схема 16, табл. 6). Структура соединения **109**, содержащего фрагмент анабазина, подтверждена данными РСА (рис. 5).

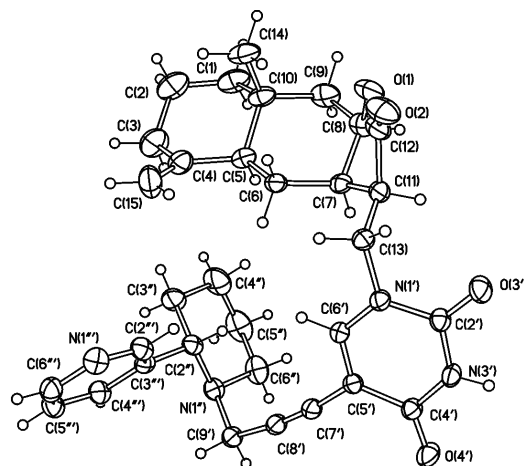


Рис. 5. Пространственное строение соединения **109** по данным РСА

Таблица 6. Cu-катализируемая реакция Манниха ацетилена **100** со вторичными аминами и формальдегидом и Ag-катализируемая реакция циклизации пропаргиламинов **122-125**

№	Вторичный амин	Реакция Манниха		Реакция циклизации
		Время	Продукт (выход, %)	Продукт (выход, %)
1	Диэтиламин 101	5ч	106 (73)	111 (82)
2	Пирролидин 102	5ч	107 (78)	112 (82)
3	N-Метилпиперазин 103	5ч	108 (84)	113 (95)
4	(-)-(<i>S</i>)-Анабазин 104	5ч	109 (70)	114 (75)
5	4-Пиперидон 105	10ч	110 (75)	115 (85)

6. Биологическая активность полученных соединений

Цитотоксические свойства 55 синтезированных гетероциклических производных изоалантолактона в отношении клеточных культур СЕМ-13 (клетки Т-клеточных лейкозов человека), U-937 (клетки моноцитной лейкомии-лимфомы человека) и МТ-4 (клетки Т-клеточной лейкемии человека) изучались на кафедре фундаментальной медицины медицинского факультета НГУ.⁵ По полученным данным можно сделать следующие выводы: 1) продукты с экзоциклической двойной связью проявляют бóльшую цитотоксичность, чем эндоциклические продукты; 2) 4,15-эпоксиэудесманолиды проявили выраженную цитотоксичность по отношению к клеткам СЕМ-13; 3) фуropyримидиновые производные оказались активнее этинилпроизводных.

В Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН⁶ для соединений **23**, **25** и **40** были получены данные по противоязвенной активности (ПА)⁷ на модели индометациновой язвы. Препарат сравнения – изоалантолактон **1** не проявил активности на указанной модели и его введение даже увеличивало количество язв (ПА = 0.7). Пиримидиновые производные **23**, **25** и **40** проявили высокую противоязвенную активность (ПА = 16.7, 4.2 и 2.8). Для этих соединений установлено, что LD₅₀ составляет 2000 мг/кг.

ВЫВОДЫ

1. Реакцией Хека изоалантолактона с галогенпиридинами синтезированы производные эудесманолидов, содержащие пиридиновые заместители в положении С(13). Строение галогенпиридина оказывает существенное влияние на выход и состав продуктов реакции. Показана эффективность каталитической системы Pd(OAc)₂-кофеин в указанной реакции.

2. Реакция кросс-сочетания изоалантолактона с 5-бром-(5-иод)-1,3-дизамещенными или 5-бром(5-иод)-1-замещенными урацилами в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂-(*o*-Tol)₃P, триэтиламина в качестве основания и добавки тетрабутиламмоний бромида, протекает с образованием, в основном, (*E*)-13-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов. Увеличение времени реакции способствует образованию (*E*)-13-,15-бис(пиримидинил)замещенных производных изоалантолактона. Предложен метод получения гетероциклических производных изоалантолактона по положению С(15).

3. Отмечена легкость образования продуктов аза-реакции Михаэля при взаимодействии изоалантолактона с 5-бром- или 5-иодурацилами. Выявлена стереоселективность реакции.

4. Исследована реакция кросс-сочетания изоалантолактона, 4,15-модифицированных производных изоалантолактона и алантолактона с 8-бромксантинами. Показана легкость

⁵ Автор выражает благодарность декану медицинского факультета НГУ, д.м.н., проф. Покровскому А.Г. и Покровскому М.А. за исследование цитотоксической активности и обсуждение полученных результатов

⁶ Автор выражает благодарность сотрудникам Лаборатории фармакологических исследований д.б.н., проф. Толстиковой Т.Г. и Долгих М.П. за исследование противоязвенной активности и острой токсичности, а также за обсуждение полученных результатов

⁷ Исследуемые агенты считаются эффективными, если ПА составляет 2 и более единиц

протекания дегидробромирования 8-бромксантинов в условиях реакции. Получены данные по влиянию структуры реагирующих компонентов и условий реакции на состав и выход продуктов:

- изоалантолактон и его 4,15-модифицированные производные более активны в реакции кросс-сочетания по сравнению с алантолактоном;
- проведение реакции в условиях безлигандного катализа в диметилформамиде или воде приводит к увеличению выхода (*E*)-13-(2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8 β ,12-олидов;
- добавка тетрабутиламмоний бромида позволяет с высокой селективностью получить 13-нор-11-(2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесма-4(15),7(11)-диен-8 α ,12-олиды.

5. Предложен селективный способ синтеза 11*R*-5-этинил-N(1)-[эудесма-4(15)-ен-8 β ,12-олидо]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона и на его основе разработан синтетический подход, позволяющий ввести 2-оксофуоро[2,3-*d*]пиримидинильный заместитель в структуру эудесманолида. Установлена высокая активность 5-этинил-N(1)-[эудесма-4(15)-ен-8 β ,12-олидо]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в Cu-катализируемой реакции Манниха со вторичными аминами и формальдегидом.

6. На базе медицинского факультета НГУ осуществлено первичное тестирование *in vitro* 55 новых гетероциклических производных сесквитерпеноидов и выявлены перспективные агенты, ингибирующие рост опухолевых клеток человека. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН в результате экспериментов *in vivo* выявлены 13-(пиримидиндионо)эудесманолиды, обладающие значительной противоязвенной активностью.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Патрушев С.С., Шакиров М.М., Рыбалова Т.В., Шульц Э.Э. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. VII. Катализируемое соединениями палладия кросс-сочетание изоалантолактона с 5-бром- и 5-иод-урацилами // ЖОрХ. – 2013. – №12. – С. 1802-1815.

2. Патрушев С.С., Шакиров М.М., Рыбалова Т.В., Шульц Э.Э. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. VIII. Синтез 13{2-оксофуоро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эвдесманолидов // ХГС – 2014. – №8. – С. 1155-1173.

3. Патрушев С.С., Шакиров М.М., Шульц Э.Э. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. 9. Синтез 13-(пиридинил)эудесманолидов // ХГС – 2016. – Т. 52. – № 3. – С. 165-171.

4. Пат. № 2536870 РФ. Э.Э. Шульц, С.С. Патрушев, М.П. Долгих, Т.Г. Толстикова. 13-*E*-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)эвдесманолиды, обладающие противоязвенной активностью. Заявка № 2013 147548/04. Приоритет от 24.10.2013 г. Опубл. БИ № 36 02.09.2014 г.

5. Патрушев С.С., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. "1,3,7-Триметил-8-((4*aS*,8*aR*,9*aS*)-8*a*-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-декагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил)метил)-

1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион", в кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", М.: МБФНП, 2014, том 2, с. 390-391.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

6. Patrushev S.S., Shults E.E., Tolstikov G.A. Reaction of isoalantolactone with uracil derivatives. Book of abstracts of the 4-th Annual Russian-Korean Conference "Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology" Novosibirsk, Russia. – 18-21 September 2012. – P. 52.

7. Патрушев С.С., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Модифицированные производные тетрагидропиримидиндиона на основе реакции кросс-сочетания 5-галогенурацилов с метиленлактонами. Тезисы докладов кластера конференций по органической химии ОргХим-2013. Санкт-Петербург. – 17-21 июня 2013 г. – С. 222-223.

8. Шульц Э.Э., Бауман В.Т., Романов В.Е., Патрушев С.С. Металлокомплексный катализ в направленном синтезе производных алкалоидов и сесквитерпеновых метиленлактонов. Тезисы докладов Первой Российской конференции по медицинской химии MedChem Russia-2013. Москва. – 8-12 сентября 2013 г. – С. 186.

9. Патрушев С.С., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г., Покровский А.Г.. Пиримидинсодержащие производные изоалантолактона – синтез и биологическая активность. Тезисы докладов научной конференции "Фундаментальные науки – медицине". ФНМ-13. ИХБФМ СО РАН. Новосибирск. – 16-20 сентября 2013 г. – С. 141.

10. Shults E.E., Bauman V.T., Romanov V.E., Patrushev S.S. Modification of biologically active plant metabolites *via* the transition metal catalyzed reactions. Abstracts of X-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent-Bukhara. Uzbekistan – 21-23 November 2013. – P. 21.

11. Патрушев С.С., Шульц Э.Э. Синтез оптически активных 6-аминометилфуоро [2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)онов. Тезисы докладов III Всероссийской научной конференции "Успехи синтеза и комплексообразования". Москва. – 21-25 апреля 2014 г. – С. 78.

12. Patrushev S.S., Shults E.E. Synthesis of pyrimidine derivatives of isoalantolactone. Book of Abstracts of the Siberian Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry". Novosibirsk Institute of Organic Chemistry. Sheregesh. – 21-27 March 2015. – P. 67.

13. Patrushev S.S., Shults E.E. Selective functionalization of eudesmane-type methylenelactones by cross-coupling reactions with xanthine derivatives. Book of abstracts of the 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem-2015. Novosibirsk, Russia. – 5-10 July 2015. – P. 101.

14. Патрушев С.С., Шульц Э.Э. Синтез и биологическая активность 13-(2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-8-ил)эвдесманолидов. Тезисы докладов V Международной конференции СВС2015 "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". Санкт-Петербург. – 31 августа – 3 сентября 2015. – С. 161-163.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.

Заказ № Тираж 120 экз.

Отпечатано на ротапринтере ФГБУН Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

630090, Новосибирск, 90, пр-т акад. Лаврентьева, 9