

На правах рукописи

Миронов Максим Евгеньевич

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ФУРАНОВОГО ДИТЕРПЕНОИДА
15,16-ЭПОКСИ-8(9),13,14-ЛАБДАТРИЕНОВОЙ КИСЛОТЫ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирском национальном исследовательском государственном университете» (Новосибирский Государственный Университет, НГУ)

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шульц Эльвира Эдуардовна

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Шкурко Олег Павлович
главный научный сотрудник
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
г. Новосибирск

кандидат химических наук
Слынько Николай Мефодьевич
старший научный сотрудник
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт цитологии и генетики
СО РАН, г. Новосибирск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН, г. Уфа

Защита диссертации состоится «28» июня 2013 г. в 9 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан « 28 » мая 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук

Петрова Тамара Давыдовна

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Современные тенденции по созданию ценных для медицины соединений на основе доступных веществ растительного происхождения указывают на перспективность исследований, направленных на изучение химических свойств дитерпеноидов хвойных растений. Работы по изучению синтетических трансформаций указанных соединений, поиску новых превращений и получению необычных продуктов их трансформаций развиваются все более интенсивно. Так, осуществлены эффективные схемы превращений доступных лабдановых дитерпеноидов (-)- и (+)-склареола, лариксола и (+)-маноола, приведшие к получению природных фуранодитерпеноидов – коронаринов А, Е и юннанкоронарина, обладающих цитотоксической, обезболивающей и противовоспалительной активностями. Превращения фуранодитерпеноидов ламбертиановой кислоты, хиспанолона и хедихенона (окислительные и фотохимические превращения, реакция [4+2]-циклоприсоединения, аминометилирование, внутримолекулярная циклизация четвертичных аммониевых солей, превращения с использованием металлокомплексного катализа) привели к получению соединений, обладающих значительной биологической активностью. Однако, следует отметить, что число удобных по исполнению способов модификаций указанных фуранолабданоидов ограничено, а влияние структурных изменений на биологическую активность весьма существенно. В связи с этим, разработка селективных методов направленных трансформаций фурановых дитерпеноидов для получения соединений, содержащих дополнительные заместители в декалиновом фрагменте и в фурановом цикле и веществ, фурановый фрагмент которых включен в гетероциклическую систему, а также изучение факторов, влияющих на направление реакций, представляет важную и актуальную задачу.

Цель работы. Целью настоящей работы является создание селективных методов модификации фуранодитерпеноида лабданового ряда фломизоиковой кислоты и ее метилового эфира и синтез новых типов производных лабдановых дитерпеноидов, потенциально ценных для медицины.

В соответствии с поставленной целью выполнение работы сводилось к решению следующих задач:

- 1) получение фломизоиковой кислоты и ее амидов из ламбертиановой кислоты;
- 2) разработка методологии получения 16-(2-карбонил-5-*R*-1,3,4-оксадиазолил)лабдатриенов на основе 16-(2-хлор-2-оксоацетил)-15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеноата;

3) синтез 16-формиллабдатриеноата и исследование его превращений с введением 1,2,4-оксадиазольного или 3-триметилсилокси-1,3-бутадиенильного заместителей в положение C¹⁶;

4) изучение реакции [4+2]-циклоприсоединения новых силоксизамещенных бутадиенов, выявление закономерностей протекания реакции с хинонами, *N*-метилмалеинимидом, 5-метилен-1,3-диоксан-4,6-дионом и 5-метиленпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионом;

5) синтез оптически активных изоиндолинонов на основе метилового эфира фломизоиковой кислоты.

Научная новизна. В результате настоящей работы предложен способ получения фломизоиковой кислоты из ламбертиановой кислоты. Обнаружена селективность ацилирования метилового эфира фломизоиковой кислоты по положению C¹⁶ и разработаны препаративно удобные варианты синтеза 16-{2-оксо-[5-(арил)- или 16-{2-оксо-[5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-15,16-эпоксилабдатриенов и 16-(5-*R*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-15,16-эпоксилабдатриенов на основе метиловых эфиров 16-(2-хлор-2-оксоацетил)- или 16-циано-15,16-эпоксилабдатриеновых кислот.

Синтезированы новые 16-(3-триметилсилоксибутадиен-1-ил)-15,16-эпоксилабдатриены и исследована их реакция [4+2]-циклоприсоединения с 1,4-бензохинонами, *N*-метилмалеинимидом, 5-метилен-1,3-диоксан-4,6-дионом и 5-метиленпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионом. Выявлена легкость ароматизации аддуктов лабданоидных силоксидиенов с 1,4-бензохинонами.

Предложен метод синтеза оптически активных производных изоиндолин-3-онов из метилового эфира 16-формил-15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеновой кислоты путем последовательных реакций восстановительного аминирования терпеноидного альдегида бензиламином или метиловыми эфирами аминокислот, ацилирования полученных фурфуриламинов хлорангидридом кротоновой кислоты или малеиновым ангидридом, внутримолекулярной циклизации непредельных фурфуриламидов и ароматизации терпеноидных 10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]деценонов.

Практическая значимость работы состоит в разработке эффективных способов синтеза производных фломизоиковой кислоты, содержащих дополнительные гетероциклические (2-оксо-1,3,4-оксадиазольные, 1,2,4-оксадиазольные, октагидроизоиндолин-1,3,6-трионовые, 6-гидроксигексагидроизоиндолин-1,3-дионовые), циклогексаноновые или нафтохиноновые заместители в положении C¹⁶, а также изоиндолин-3-онов, содержащих октагидронафталиновый заместитель. Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что в результате изучения биологической активности синтезированных соединений сотрудниками

лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН обнаружена анальгетическая активность у фломизоиковой кислоты и ее амида, а первичное тестирование на цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеткам человека, выполненное сотрудниками медицинского факультета НГУ, позволило выявить 6-гидроксинафтохиноны лабданового типа, представляющие интерес для дизайна новых ингибиторов роста опухолевых клеток.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на второй Российско-Корейской конференции "Current issues of natural products chemistry and biotechnology" (Новосибирск, 2010), XIII молодежной школе-конференции "Актуальные проблемы органической химии" (г. Новосибирск, 2010), международной конференции "Current Topics in Organic Chemistry" (Новосибирск, 2011), V всероссийской научной конференции "Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья" (Барнаул, 2012), всероссийской научной конференции "Органический синтез: химия и технология" (Екатеринбург, 2012), научной конференции "Фундаментальные науки – медицине" (Новосибирск, 2012), четвертой Российско-Корейской конференции "Current issues of natural products chemistry and biotechnology" (Новосибирск, 2012).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, получен патент РФ, опубликованы 8 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит 13 рисунков, 70 схем и 4 таблицы. Работа состоит из введения, литературного обзора на тему «Фуранодитерпеноиды лабданового ряда: нахождение в растениях, получение, некоторые превращения и биологическая активность», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 215 наименований.

Основное содержание работы

1. Получение 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриен-18-овой кислоты и её амидов

15,16-Эпокси-8(9),13,14-лабдатриен-18-овая кислота (фломизоиковая кислота) **1** представляет собой продукт ферментативного гидролиза гликозидов ряда лекарственных растений *Phlomis* sp. и *Eremostachys* sp. [Katagiry M. et al. // Phytochemistry. – 1993. – V. 35. – P. 439-442; Delazar A. et al. // Nat. Prod. Res. – 2006. – V. 20. – P. 167-172.]. Рассмотрение структуры соединения **1** предполагает возможность его получения изомеризацией ламбертиановой кислоты **2** (метаболит *Pinus sibirica* R. Mayr). Нами установлено, что при действии *n*-толуолсульфокислоты в кипящем бензоле ламбертиановая кислота **2**

изомеризуется в 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеновую кислоту **1** (выход 86%). Структура фломизоиковой кислоты **1** подтверждена данными РСА¹ (рисунок 1). Метилирование соединения **1** диметилсульфатом в щелочной среде гладко приводит к метиловому эфиру фломизоиковой кислоты **3** (выход 90%) (схема 1).

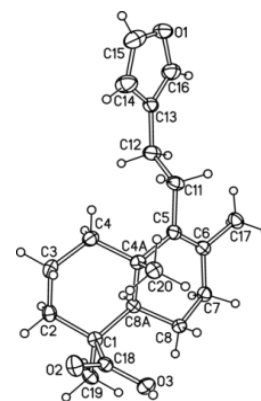
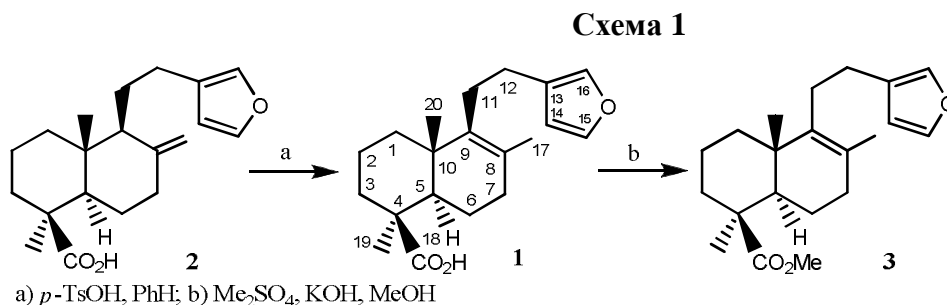
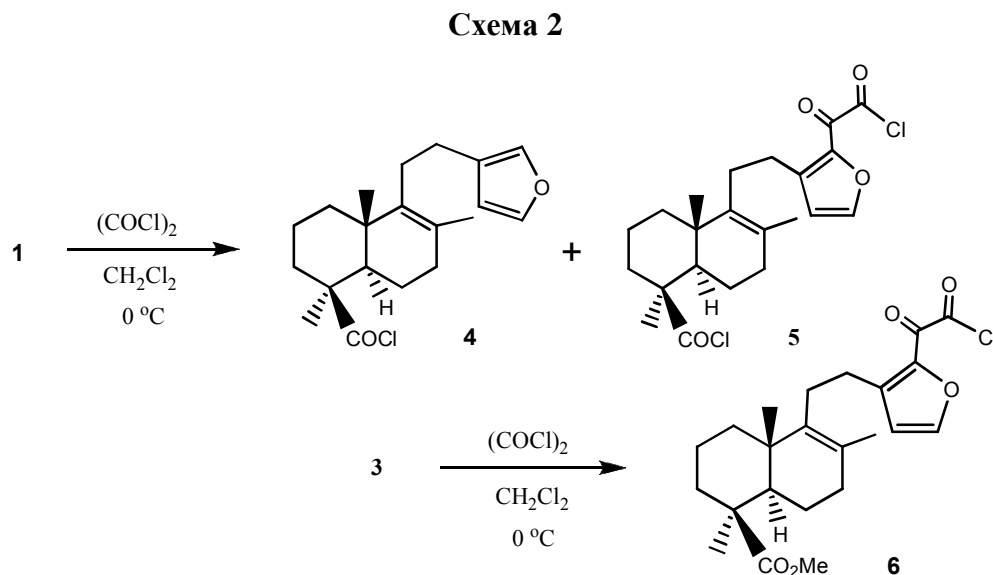


Рисунок 1.
Пространственное строение соединения **1**

Для получения амидов фломизоиковой кислоты использован хлорангидридный метод. Хлорангидрид **4** был получен взаимодействием лабданоида **1** с хлористым оксалилом. Реакция фломизоиковой кислоты **1** с избытком хлористого оксалила протекала с образованием дополнительного продукта ацилирования фуранового цикла - 16-(2-хлор-2-оксоацетил)лабдатриеноата **5**. Взаимодействие метилового эфира фломизоиковой кислоты **3** с хлористым оксалилом приводило к образованию продукта ацилирования фуранового цикла – соединения **6** с количественным выходом (схема 2).

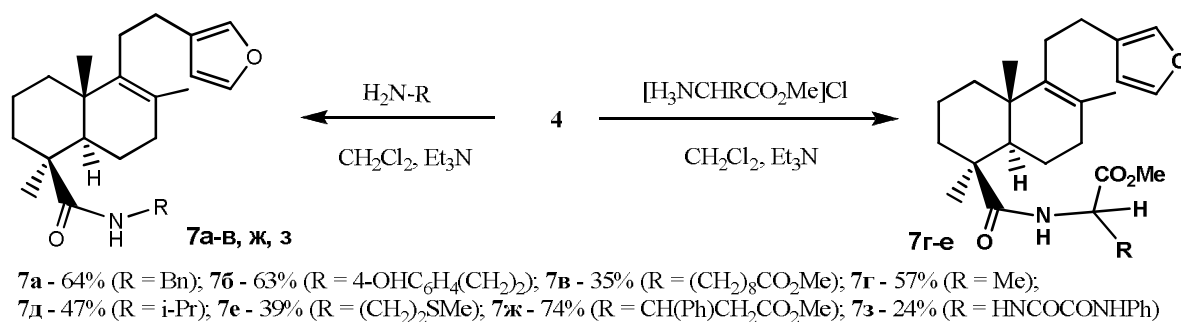


Конденсацией хлорангирида фломизоиковой кислоты **4** с аминами (бензиламином, тирамином) и метиловыми эфирами *D,L*-аминокислот: аланина, валина, метионина, 3-амино-3-фенилпропионовой и 9-аминопеларгоновой кислот (использованы в виде гидрохлоридов) - получены соединения **7а-ж**, содержащие у атома C¹⁸

¹Здесь и далее за выполнение рентгеноструктурного анализа и расшифровку результатов автор выражает благодарность д.х.н. Багрянской И.Ю. и д.х.н. Гатилу Ю.В.

соответствующие вторичные аминогруппы. Выход продуктов реакции в расчете на фломизоиковую кислоту **1** составил 35-74%. Реакцией хлорангидрида **4** с 2-гидразинил-2-оксо-*N*-фенилацетамидом получили соответствующий гидразид фломизоиковой кислоты **7з** (выход 24%) (схема 3). Снижение выходов амидов **7в,д,е** а также гидразида **7з** обусловлено, по-видимому, необходимостью увеличения времени реакции с хлорангидридом **4**, который при этом подвергается побочным превращениям.

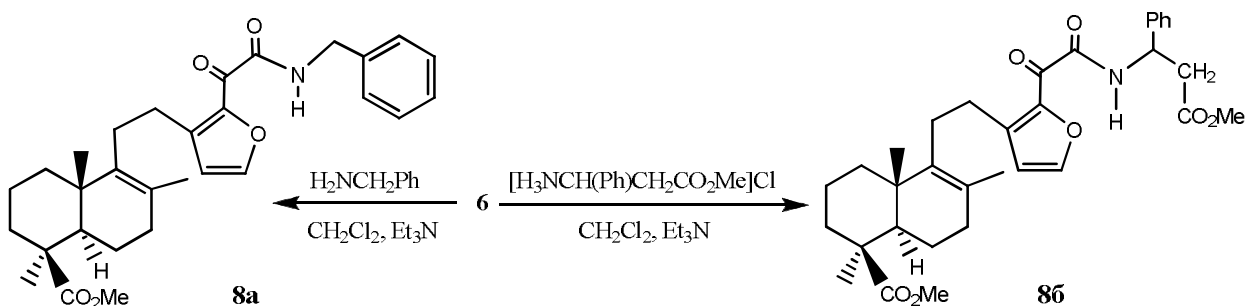
Схема 3



2. Превращения 16-(2-хлор-2-оксоацетил)-15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеноата

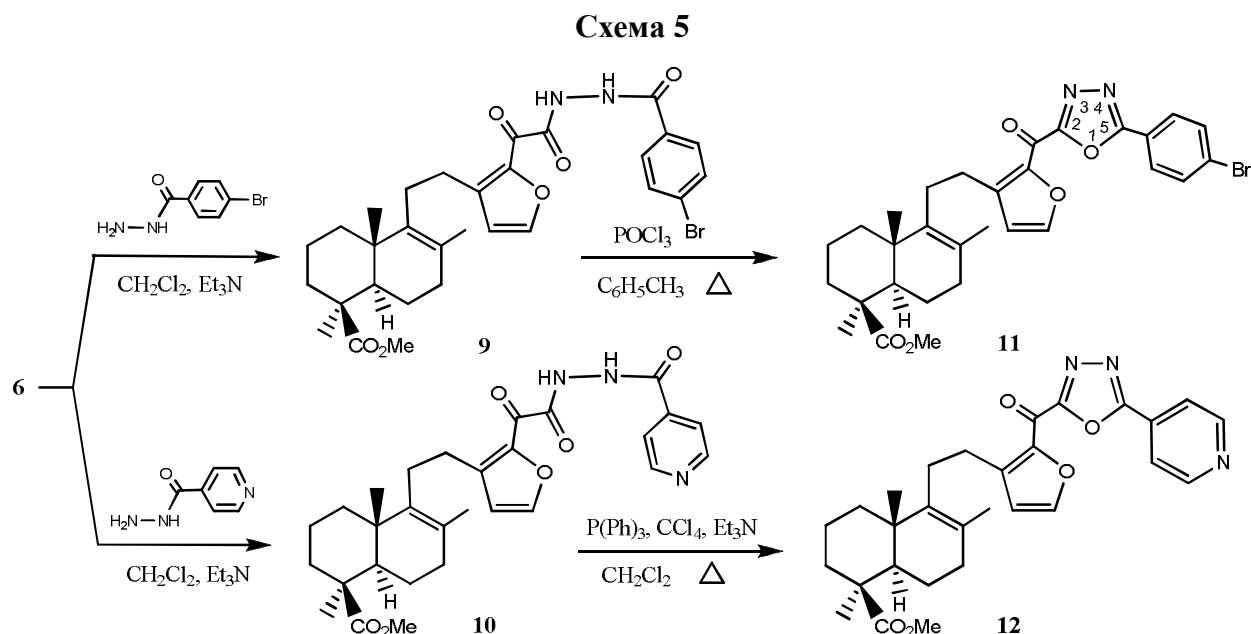
Доступность 16-(2-хлор-2-оксоацетил)лабдатриена **6** обусловила наш интерес к изучению его превращений. Реакцией соединения **6** с бензиламином или гидрохлоридом метилового эфира 3-амино-3-фенилпропионовой кислоты получены соответствующие 16-(2-оксо-2-аминоацетил)-замещенные производные метилового эфира фломизоиковой кислоты **8а** и **8б** с выходами 67% и 64% (схема 4). Взаимодействие соединения **6** с гидразидами *n*-бромбензойной или изоникотиновой кислот привело к 16-(2-гидразинил-2-оксоацетил)лабданоидам **9** и **10** с выходами 90% и 86% соответственно (схема 5).

Схема 4



Наше внимание привлекла возможность получения терпеноидных 1,3,4-оксадиазолов на основе гидразилов лабданоидов **9** и **10**. Соединения со структурным фрагментом 1,3,4-оксадиазола обладают широким спектром биологической активности (в зависимости от заместителей в молекуле), включая противоопухолевую, антивирусную и антигипертензивную. Превращение *N,N*-диацилгидразида **9** в лабданоидный 1,3,4-

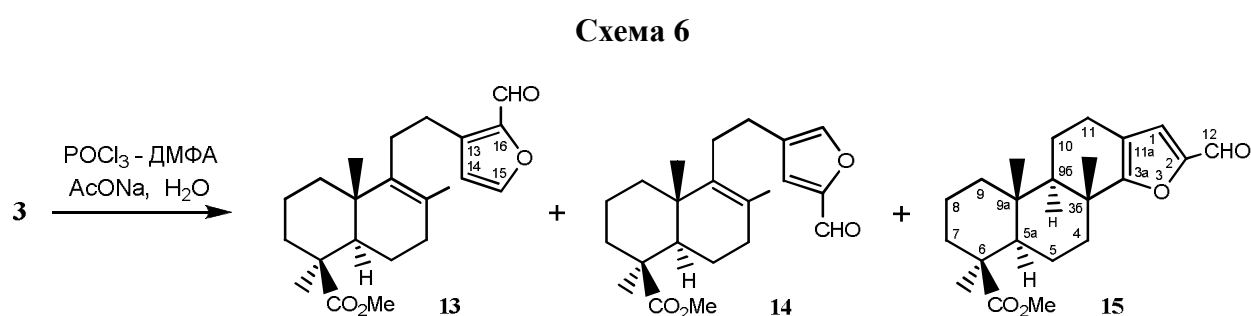
оксадиазол **11** было осуществлено при действии POCl_3 в кипящем толуоле (выход 76%). Взаимодействие соединения **10** с POCl_3 в вышеуказанных условиях не привело к целевому 1,3,4-оксадиазольному производному – наблюдалось значительное осмоление реакционной смеси. 1,3,4-Оксадиазол **12** был получен при обработке гидразида **10** трифенилфосфином (1.1 экв.) в присутствии CCl_4 и триэтиламина в среде CH_2Cl_2 (выход 49%) (схема 5).



Таким образом, предложен способ получения фломизоиковой кислоты, получены ее амиды и гидразиды. На основе 16-(2-хлор-2-оксоацетил)-15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеноата осуществлен синтез 16-(2-оксо-2-аминоацетил)лабдатриеноатов и 16-{2-оксо-[5-(арил)- или 16-{2-оксо-[5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-15,16-эпоксилабдатриеноатов.

3. Синтез 16-формиллабдатриена и его превращения

Формилирование метилового эфира фломизоиковой кислоты **3** по Вильсмайеру-Хааку приводит к образованию трех продуктов - 16-формиллабдатриеноата **13**, 15-формиллабдатриеноата **14**, а также 2-формилмаргинатафурана **15** с выходами 79%, 8% и 2%, соответственно (схема 6). Соединения выделяли в индивидуальном виде с помощью



колоночной хроматографии и последующей перекристаллизации из соответствующего растворителя. Строение тетрациклического альдегида **15** подтверждено данными РСА (рисунок 2). Как видно, реакция Вильсмайера-Хаака фуранового дитерпеноида **3** протекает, в основном, по фурановому циклу. Соединение **15**, образующееся в результате атаки реагента по двойной связи декалинового фрагмента, выделяли с низким выходом.

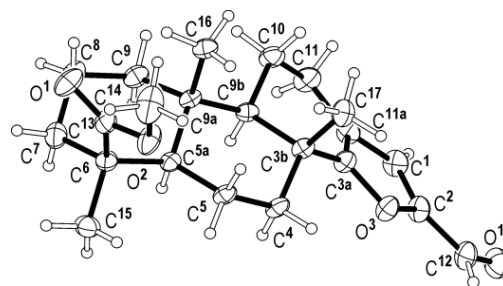


Рисунок 2. Пространственное строение соединения **15**

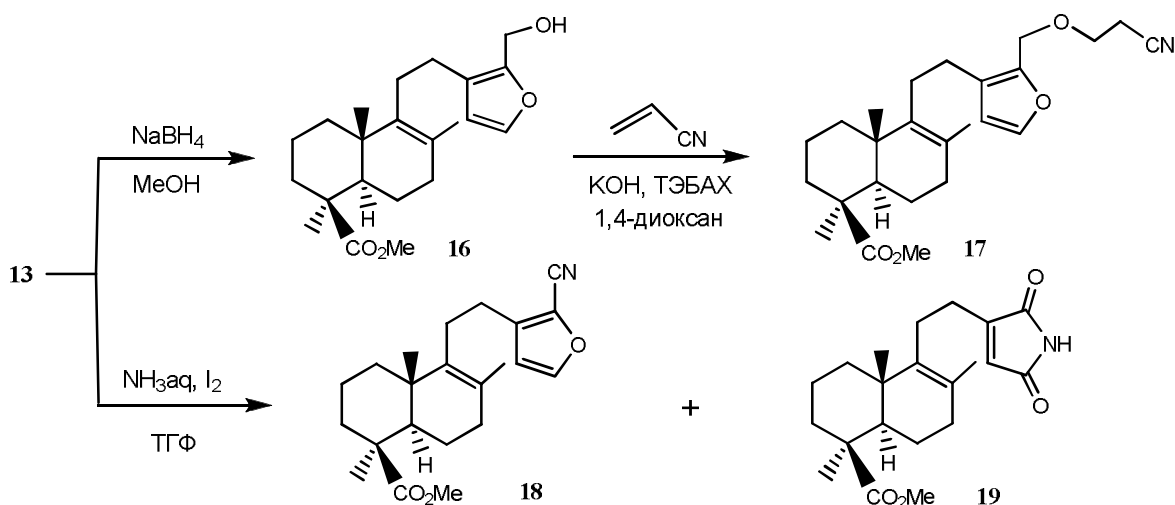
3.1 Синтез фуранолабданоидов с 1,2,4-оксадиазольным заместителем в положении C¹⁶

Введение формильной группы в положение C¹⁶ метиллабдатриеноата **3** открывает широкие возможности в синтезе разнообразных функциональных производных фломизоиковой кислоты.

Восстановление 16-формилпроизводного метилового эфира фломизоиковой кислоты **13** боргидридом натрия приводит к спирту **16** с выходом 78%, взаимодействием которого с акрилонитрилом получили цианоэтильное производное **17** (выход 85%). 16-Цианолабдатриеноат **18** образуется при обработке 16-формиллабдатриеноата **13** водным раствором аммиака в присутствии йода в тетрагидрофуране с выходом 90%. Дополнительно выделяли терпеноидный малеинимид **19** (5%) (схема 7).

Лабданоидный нитрил **18** далее использовался для синтеза 16-(5-*R*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-15,16-эпоксилабдатриеноатов.

Схема 7

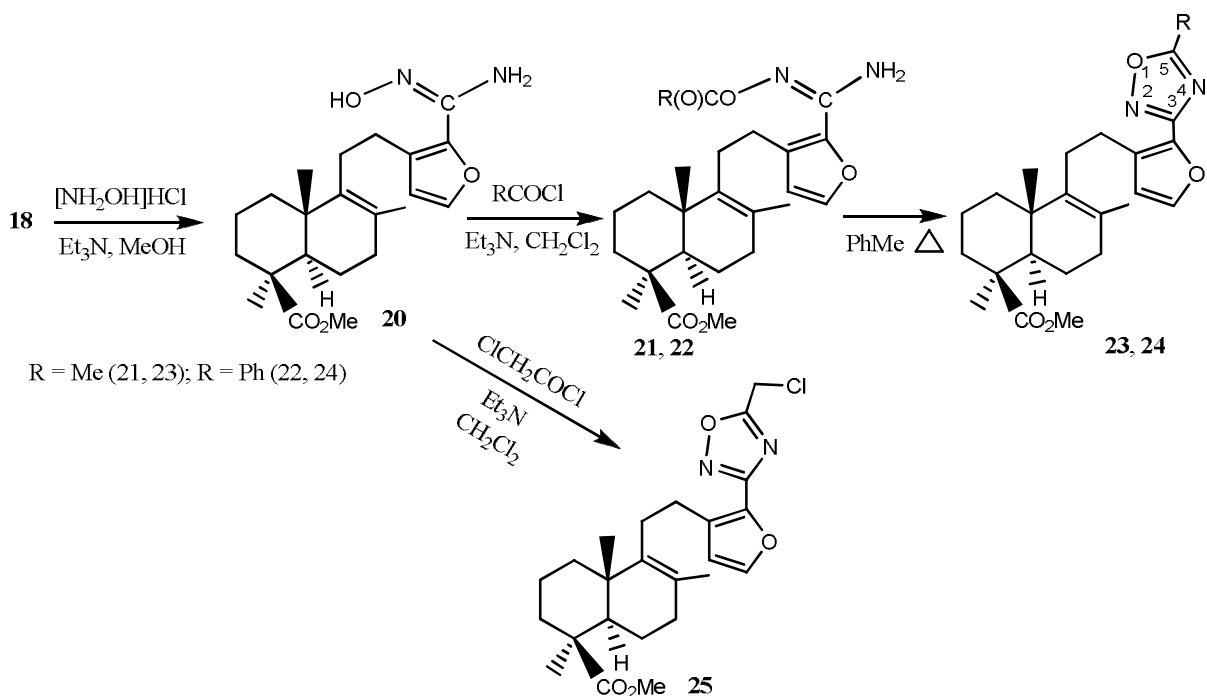


Наше внимание привлекла возможность получения терпеноидов, содержащих 1,2,4-оксадиазольный фрагмент. Известно, что соединения, содержащие указанный

гетероцикл, обладают антипаразитарной, диуретической, противовоспалительной, гипогликемической, гипертензивной, противоопухолевой и анти-ВИЧ активностями. 1,2,4-Оксадиазольное кольцо устойчиво к гидролизу при физиологических значениях pH и температуры и представляет возможность биоизостерической замены сложноэфирной и амидной функциональных групп.

Нами показано, что взаимодействие терпеноидного нитрила **18** с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии триэтиламина приводит к образованию амидоксима **20** (выход 86%). Ацилирование соединения **20** хлористым ацетилом или хлористым бензоилом в присутствии триэтиламина позволяет получить *O*-ацильные производные амидоксима **20** – соединения **21** и **22** (выход 94% и 68%, соответственно), кипячением которых в толуоле получили целевые 1,2,4-оксадиазолы **23** и **24** (выход 68-70%). Взаимодействие амидоксима **20** с 2-хлорацетилхлоридом в присутствии триэтиламина при 20°C приводит к лабданоидному 1,2,4-оксадиазолу **25** (выход 63%) (схема 8).

Схема 8

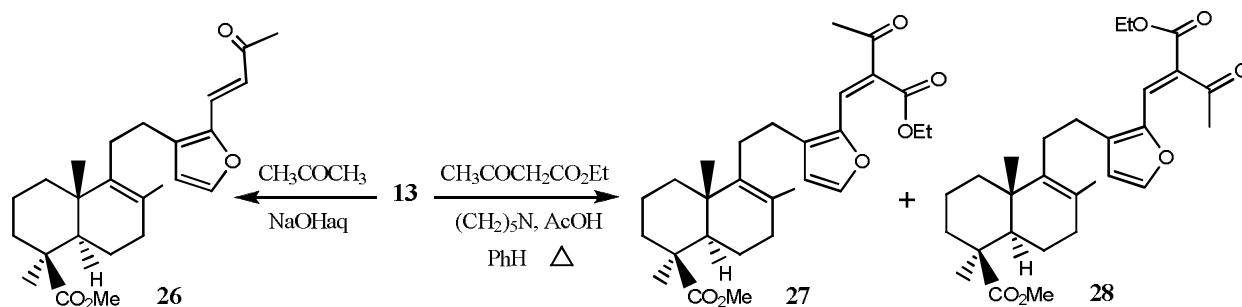


3.2 Синтез новых силоксизамещенных бутадиенов на основе фуранолабданоидов

Нами установлено, что альдольно-кетоновая конденсация терпеноидного альдегида **13** с ацетоном протекает с образованием кетона **26** (выход 94%). В то же время, конденсация альдегида **13** с ацетоуксусным эфиром в условиях реакции Кневенагеля (присутствие пиперидина и уксусной кислоты) требует длительного кипячения (21 ч) и приводит к 4-терпенил-3-этоксикарбонил-3-бутен-2-онам в виде смеси (*Z*)- и (*E*)-изомеров **27** и **28** (выход 89%, соотношение 1.3:1, по данным ЯМР ¹H спектра), разделяемых при

хроматографировании на силикагеле. Проведение реакции конденсации в условиях органокатализа – в присутствии 0.1 экв. (+)-псевдоэфедрина или *L*-пролина позволяет сократить время реакции до 8 ч, а также уменьшить избыток ацетоуксусного эфира и получить соединения **27** и **28** (схема 9) с суммарным выходом 93% (после колоночной хроматографии). В зависимости от условий реакции соотношение соединений **27** и **28** изменяется незначительно (от 1:1 до 1.5:1).

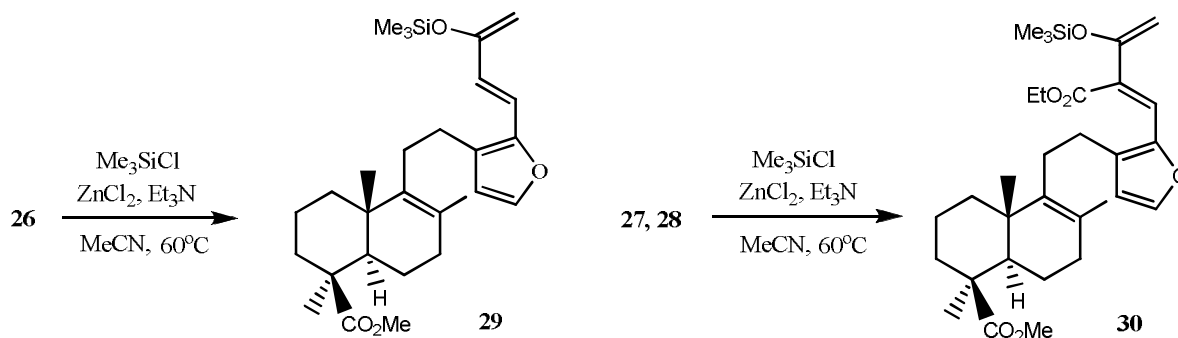
Схема 9



Доступность соединений **26-28** обусловила возможность получения терпеноидных силоксибутадиенов. Известно, что силоксибутадиены обладают высокой активностью в реакции [4+2]-циклоприсоединения, легкость гидролиза образующихся аддуктов с введением новых карбонильных или гидроксильных групп создает дополнительную привлекательность этих соединений в синтезе функционально-замещенных полицикланов.

Новые лабданоидные триметилсилоксибутадиены **29** и **30** получали силилированием кетона **26** или смеси кетонов **27** и **28** избытком триметилхлорсилана в ацетонитриле в присутствии безводного хлорида цинка и триэтиламина в атмосфере аргона (выходы 92% и 86%, соответственно) (схема 10).

Схема 10



Таким образом, на основе превращений 16-формиллабдатриеноата **13** – основного продукта реакции формилирования метилового эфира фломизоиковой кислоты **3** – предложены препаративные способы получения ряда 16-замещенных производных: лабданоидных 1,2,4-оксадиазолов и 3-триметилсилоксибутадиенов.

4. Реакции [4+2]-циклоприсоединения новых силоксибутадиенов

4.1 Синтез соединений, содержащих 2,4-диоксаспиро- или 2,4-диазаспироундекановые фрагменты

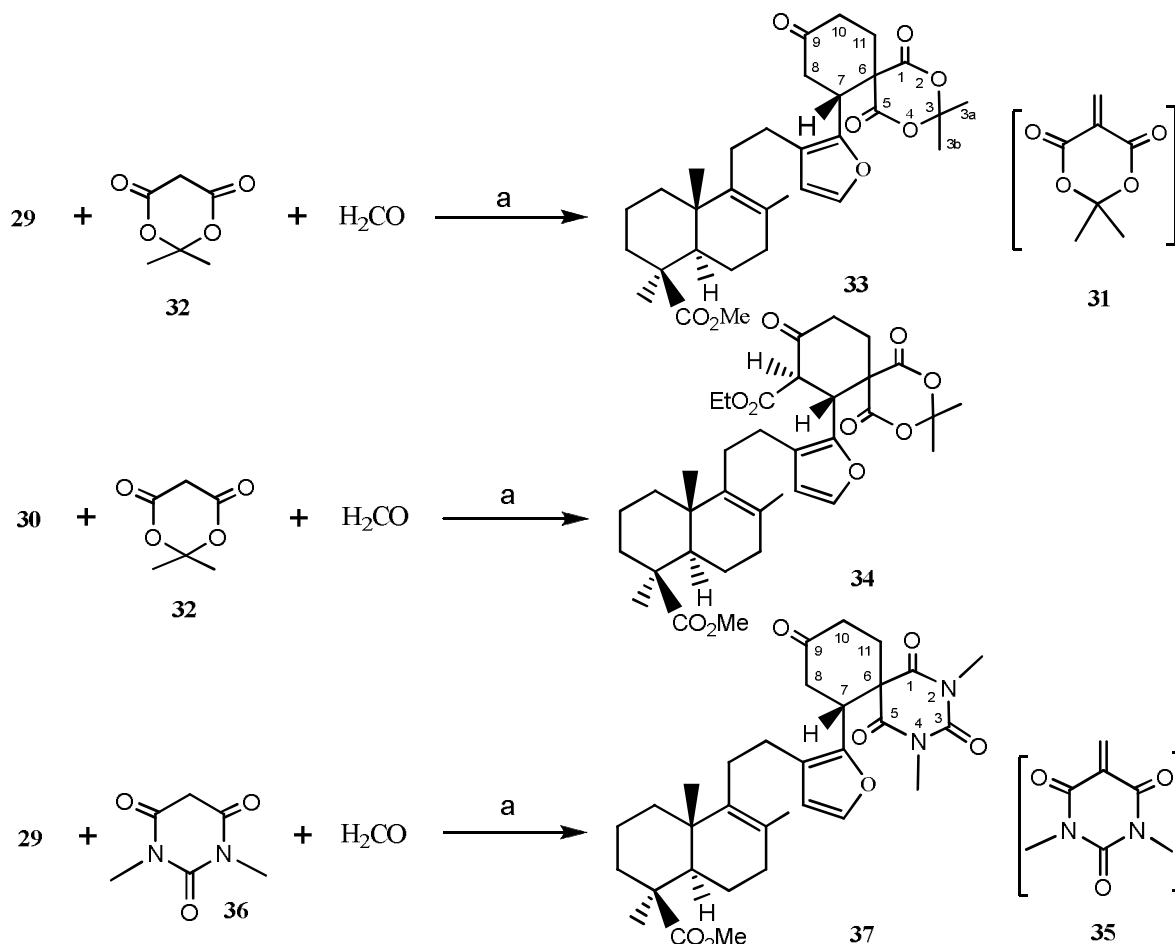
Спироциклические циклогексаноны, включающие 1,3-диоксан-4,6-дионовый или 1,3-диаза-2,4,6-трионовый фрагменты, являются селективными ингибиторами вирусного фермента интегразы ВИЧ-1, который за счет катализа реакции 3'-процессинга и встраивания осуществляет интеграцию провирусной ДНК в геном клетки-хозяина. Эта стадия необходима для репродукции вируса, поэтому ингибиторы интегразы ВИЧ-1 считаются наиболее перспективными противовирусными препаратами нового поколения [Shults E.E. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2007. - V. 17. - P. 1362-1368; Ramachary D.B. et al. // *Org. Biomol. Chem.* - 2011. - V. 9. - P. 7282-7286.]. Для получения терпеноидных аналогов спироциклических циклогексанонов мы использовали реакцию [4+2]-циклоприсоединения лабданоидных силоксидиенов **29** и **30** с диенофилами, содержащими экзометиленовый фрагмент.

Нами установлено, что взаимодействие терпеноидного 1-(фуран-2-ил)-3-триметилсилоксидиена **29** с 2,2-диметил-5-метил-1,3-диоксан-4,6-дионом **31**, полученным *in situ* из кислоты Мельдрума **32** и формальдегида (формалина), в присутствии *L*-пролина в среде ацетонитрила при комнатной температуре приводит к образованию 7-терпенилзамещенного спиродиоксантриона **33**, выделенного после колоночной хроматографии с выходом 46%. При взаимодействии терпеноидного 2-этоксикарбонил-3-триметилсилоксибутадиена **30** с диенофилом **31** в этих же условиях был получен 8-этоксикарбонилзамещенный спироциклический кетон **34**, который был выделен с выходом 86% (схема 11).

Взаимодействие диена **29** с 1,3-диметил-5-метилпиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-трионом **35**, полученным *in situ* из *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты **36** и формальдегида, в присутствии *L*-пролина приводит к образованию 16-[2,4-диазаспиро[5.5]ундека-1,3,5,9-тетраон]лабдатриена **37**, выделенного с выходом 48% (схема 11).

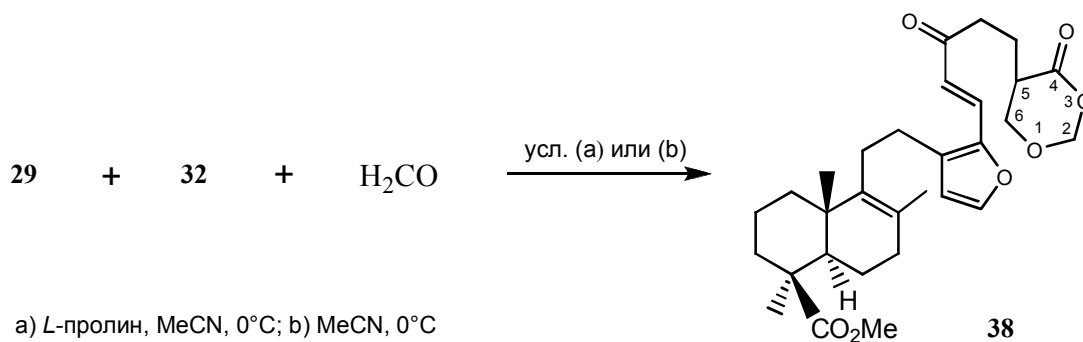
Соединения **33**, **34** и **37** образуются в результате гидролиза первичных продуктов реакции циклоприсоединения. Региоизомерные спиросоединения в результате реакции не образуются. Снижение выхода продуктов реакций диена **29** с диенофилами **31** и **35** обусловлено, вероятно, меньшей стабильностью указанного диена по сравнению с диеном **30**.

Схема 11



При проведении реакции силоксидиена **29** и диенофила **31** при пониженной температуре (0°C), как с добавлением, так и без добавления *L*-пролина спироаддукт **33** выделен не был, в качестве единственного продукта реакции выделяли продукт еновой конденсации – терпеноидный 4-оксо-1,3-диоксан **38** [выходы 33 и 28%, соответственно для условий (a) и (b)] (схема 12).

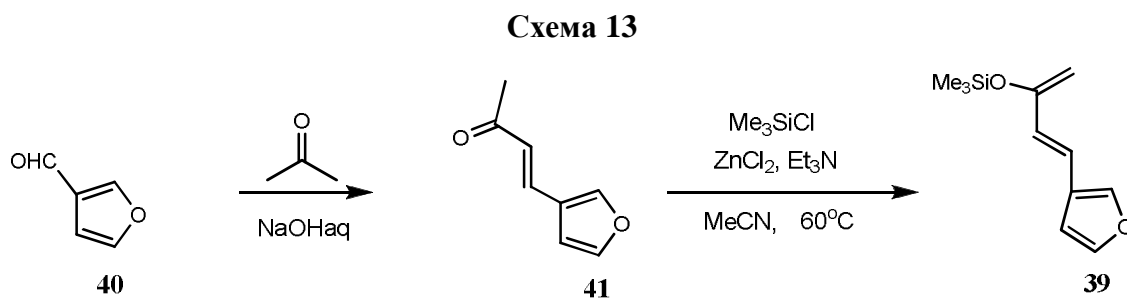
Схема 12



Обозначенный выше интерес к спироциклическим фурилзамещенным циклогексанонам обусловил синтез модельного соединения 3-триметилсиликси-1-(фуран-

3-ил)-1,3-бутадиена **39** (схема 13) и исследование его реакций с генерированными *in situ* диенофилами **31** и **35**.

Соединение **39** получали последовательностью реакций конденсации 3-фууральдегида **40** с ацетоном в щелочной среде и силилированием кетона **41** триметилхлорсиланом в присутствии хлористого цинка и триэтиламина в ацетонитриле (выход 74%) (схема 13).



Взаимодействие 3-триметилсилокси-1-(фуран-3-ил)-1,3-бутадиена **39** с 2,2-диметил-5-метилден-1,3-диоксан-4,6-дионом **31**, полученным *in situ* из кислоты Мельдрума **32** и формальдегида (формалина), в ацетонитриле в присутствии *L*-пролина протекает при комнатной температуре и приводит к образованию двух спиросоединений **42** и **43**, выделенных с выходами 92% и 5%, соответственно (схема 14). Строение 8а-гидрокси-3,6-диспирооктагидрохромана **43** подтверждается данными РСА (рисунок 3). При взаимодействии 1-(фуран-3-ил)-3-триметилсилиоксида **39** с *N,N*-диметилбарбитуровой кислотой **36** и формальдегидом в присутствии *L*-пролина в качестве единственного продукта выделили спироциклическое соединение **44** (схема 14), выход которого (50%) сопоставим с выходом продукта в реакции диена **29** и диенофила **35**.

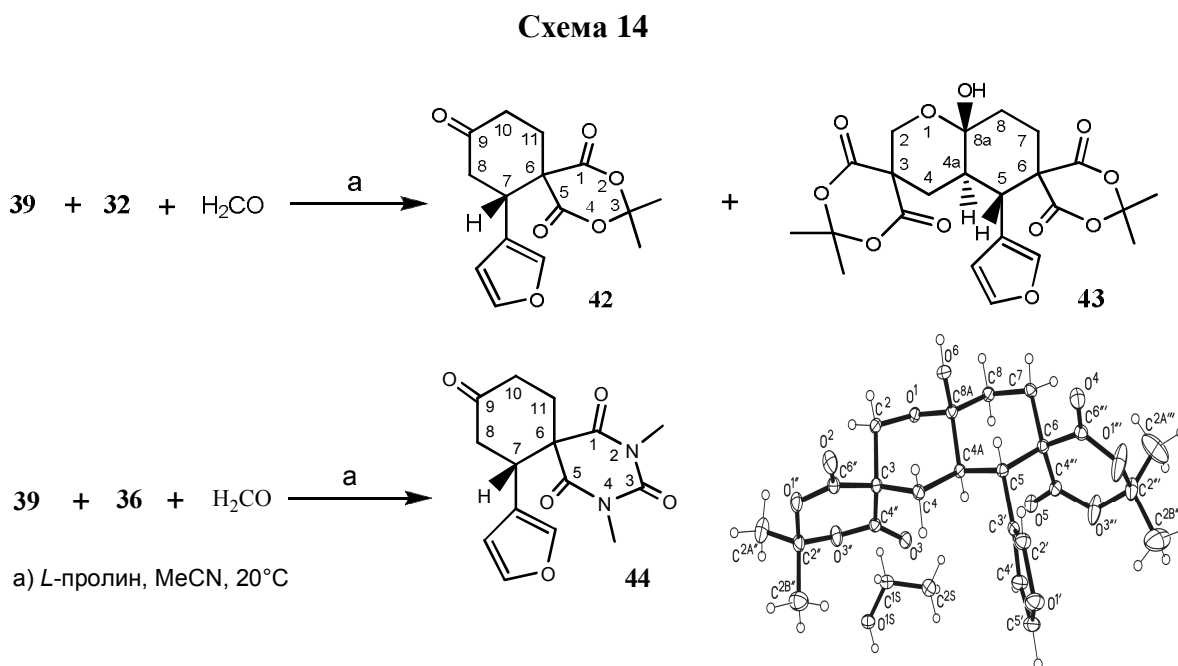


Рисунок 3. Пространственное строение соединения **43**

Строение спиросоединений **33**, **34**, **37**, **42** и **44** подтверждается спектральными данными. Расположение 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионового или 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионового заместителей в положении C⁶ циклогексанонового остова однозначно следует из анализа спектров ЯМР ¹H. Отличительной особенностью спектров соединений **33**, **42** и **37**, **44** является слабopольный сдвиг сигнала протона при атоме C⁷ (δ 3.89-3.94 и 3.79-3.80 м.д.), имеющего КССВ с протонами при атоме C⁸ (³J 12.9-14.1 и 3.2-4.9 Гц). Протоны H⁸ расположены при δ 2.39-2.55 и 3.29-3.55 м.д. (*J*-гем. 15.4-15.8 Гц, ³J 14.2-14.8 и 4.3-4.8 Гц). Из этих данных следует, что фурансодержащий заместитель в соединениях **33**, **42** и **37**, **44** занимает предпочтительно экваториальное расположение, протон при атоме C⁷ аксиален и имеет КССВ *Якс.-акс.* 12.9-14.1 Гц. Протоны H^{10,11} расположены при δ 2.26-2.37 (H¹¹), 2.47-2.61 (H^{10,11}), 2.87-3.15 (H¹⁰) м.д. и имеют характерные взаимодействия между собой. Введение этоксикарбонильного заместителя в положение C⁸ соединения **34** приводит к слабopольному смещению сигналов протонов H^{7,8}, представленных дублетами с КССВ 13.1 Гц (δ 4.33 и 4.66 м.д., соответственно). При этом, следует отметить удвоение сигнала протона H⁸ (Δδ 0.01 м.д.), обусловленное существованием спироаддукта **34** в виде смеси диастереомеров. *транс*-Расположение фурансодержащего заместителя и этоксикарбонильной группы следует из наличия аксиально-аксиальной КССВ протонов H^{7,8}. Таким образом, реакция силоксидиенов **29**, **30** и **39** с 5-метилендиоксандионом **31** и 5-метиленпиримидинтрионом **35** протекает региоселективно с образованием производных 6-спироциклогексан-9-она **33**, **34**, **37**, **42**, **43** и **44**, в которых фурансодержащий заместитель занимает предпочтительно экваториальное расположение.

4.2 Взаимодействие 16-(триметилсилоксибутадиенил)лабданоидов с циклическими диенофилами

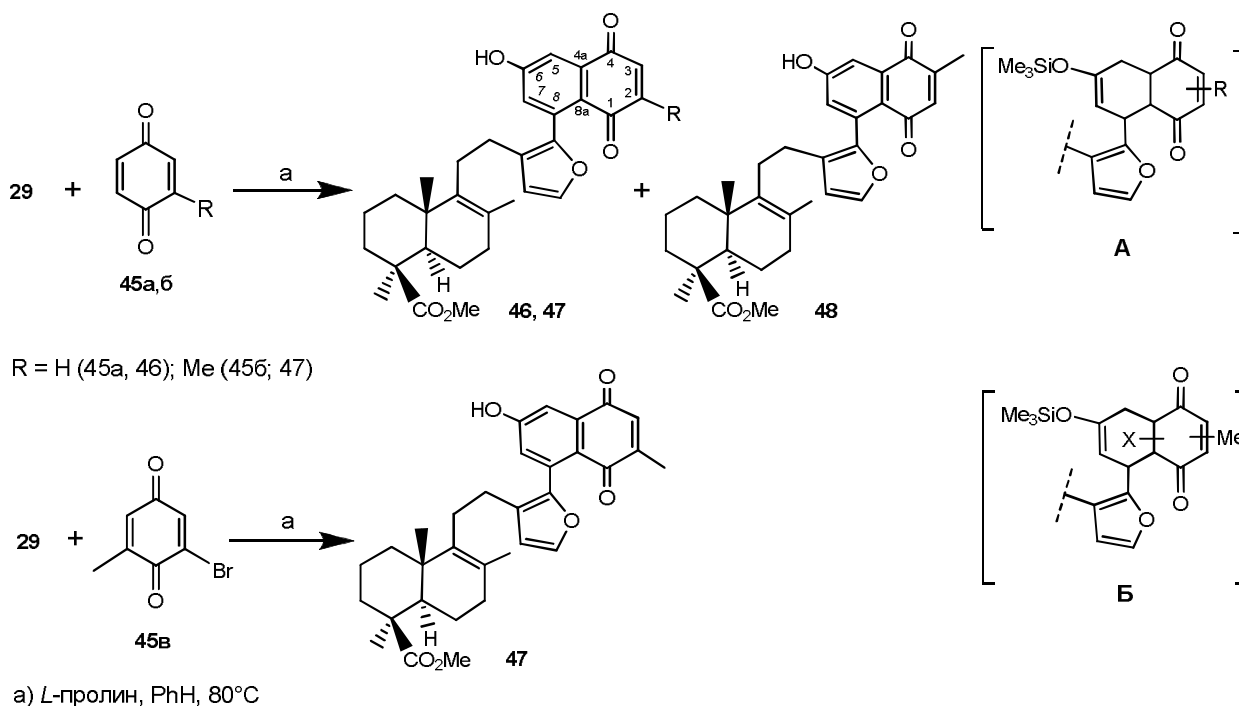
Природные и синтетические 1,4-нафтохиноны вызывают интерес в связи с тем, что представляют группу важных модуляторов клеточных функций. Наше внимание привлекла возможность получения новой группы гидроксизамещенных нафтохинонов, содержащих лабданоый фрагмент на основе реакции Дильса-Альдера силоксибутадиенов **29** и **30** с бензохиноном **45a**, 2-метилбензохиноном (толухиноном) **45б** и 2-бром-6-метилбензохиноном **45в**. При кипячении диена **29** с бензохиноном **45a** в бензоле в токе аргона (12 ч) с последующей водной обработкой и хроматографированием продуктов реакции на силикагеле выделили 8-замещенный 6-гидрокси-1,4-нафтохинон **46** (выход 45%) и кетон **26** (схема 15). Проведение реакции в присутствии *L*-пролина в тех же условиях позволило увеличить выход соединения **46** до 70%. Так как конечной целью

являлось получение терпеноидных нафтохинонов, мы не ставили задачу выделения первичного аддукта **A**.

Толухинон **45б** обладает меньшей активностью в реакции циклоприсоединения к силосидиену **29**. После хроматографирования продуктов реакции на силикагеле получили региоизомерные терпеноидные хиноны – 6-гидрокси-2-метил- **47** и 6-гидрокси-3-метил-1,4-нафтохинон **48** (схема 15) в соотношении 2:1 (общий выход 26%).

Взаимодействие диена **29** с 2-бром-6-метилбензохиноном **45в** в бензоле в присутствии *L*-пролина протекало как последовательное циклоприсоединение и дегидробромирование и приводило к образованию 8-замещенного 6-гидрокси-2-метил-1,4-нафтохинона **47** (выход 68%). Как и в предыдущих случаях первичный аддукт **Б** выделен не был (схема 15).

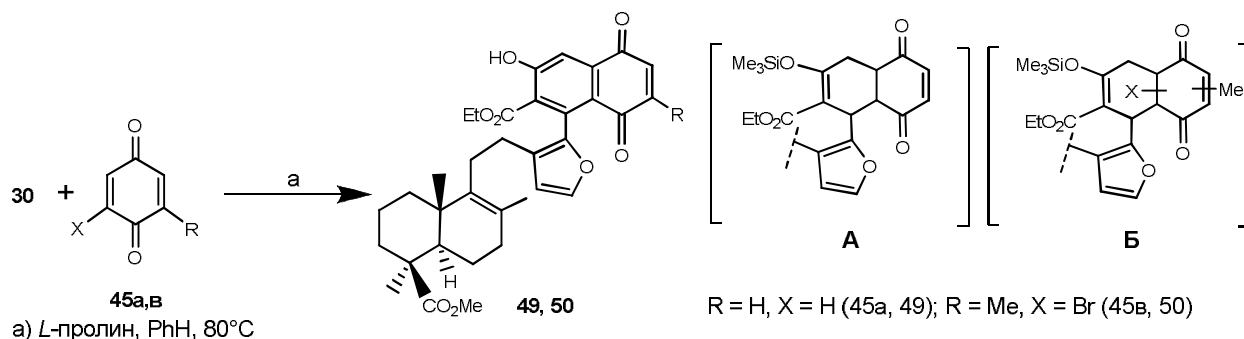
Схема 15



При проведении реакции 2-этоксикарбонилзамещенного силосидиена **30** с бензохиноном **45а** в условиях, подобранных для диена **29**, в качестве единственного продукта выделили терпеноидный 6-гидрокси-7-этоксикарбонилнафтохинон **49** (выход 35%) (дополнительно отделили непрореагировавший диен **30** (15%) и смесь кетонов **27** и **28**). Как видно, для диена **30** наблюдается снижение активности в реакции Дильса-Альдера. Взаимодействие диена **30** с бромзамещенным метилбензохиноном **45в** протекало региоселективно, в качестве единственного продукта выделили соответствующий 6-гидрокси-2-метил-7-этоксикарбонил-1,4-нафтохинон **50** (выход 32%). Также, как и в

случае реакций диена **29** с 1,4-бензохинонами, первичные продукты **A** или **B** не были выделены (схема 16).

Схема 16



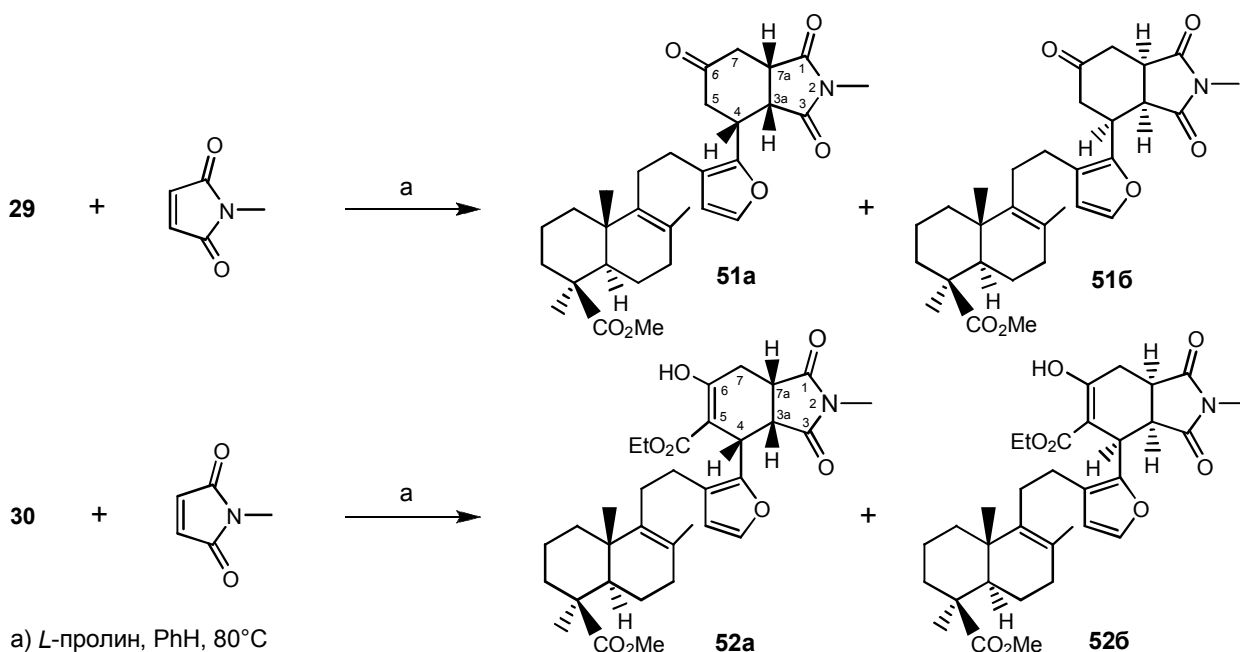
Реакция [4+2]-циклоприсоединения силоксизамещенных бутадиенов с *N*-*R*-малеинимидами активно используется для синтеза пергидроизоиндолинтрионов – ценных синтонов для построения предшественников алкалоидов индолокарбазольного типа, а также производных *N*-метилфталимидов.

Для синтеза лабданоидов, содержащих изоиндолиновый фрагмент, нами исследовано взаимодействие диена **29** с *N*-метилмалеинимидом. Реакция протекала при кипячении в бензоле в присутствии *L*-пролина и приводила к образованию смеси двух диастереомерных аддуктов (соотношение 1:1) – терпеноидных (3*aR*,4*R*,7*aS*)- и (3*aS*,4*S*,7*aR*)-2-метилоктагидроизоиндолин-1,3,6-трионов **51a,b** (выход 90%) (схема 17).

Терпеноидный диен **30** характеризуется также меньшей активностью в реакции с *N*-метилмалеинимидом. При одинаковых условиях взаимодействия диенов **29** и **30** с *N*-метилмалеинимидом в реакции с диеном **30** получили смесь диастереомеров (соотношение 1:1.2) - терпеноидных (3*aR*,4*S*,7*aS*)- и (3*aS*,4*R*,7*aR*)-6-гидрокси-2-метил-5-этоксикарбонилгексагидроизоиндолин-1,3-дионов **52a,b** (выход 37%) (схема 17). При этом, следует отметить, что продуктами реакции являются енолэфиры **52a,b**, образование которых можно представить как редкий случай фиксирования енольной формы кетоэфиров за счет стабилизации внутримолекулярной водородной связью (δ OH 12.4 м.д.).

Таким образом, реакцией терпеноидных силоксибутадиенов с циклическими диенофилами: бензохинонами и *N*-метилмалеинимидом - синтезированы фуранолабданоиды, содержащие нафтохиноновые, пергидроизоиндолинтрионовые или 6-гидроксигексагидроизоиндолиндионовые заместители.

Схема 17

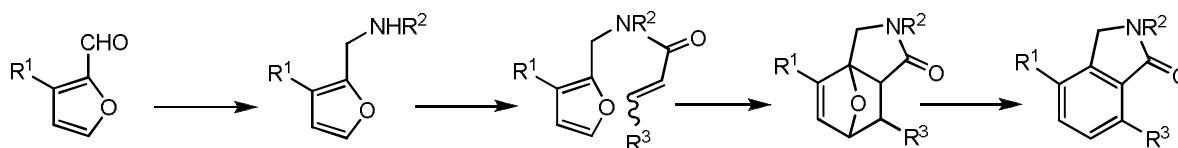


5. Синтез изоиндолинонов дитерпенового типа на основе метилового эфира 16-формиллабдатриеноата

Гетероциклическая система изоиндолин-1-она является структурным элементом природных и синтетических биологически активных соединений. Спектр биологического действия соединений изоиндолинонового типа включает антигипертензивную, антипсихотическую, противовирусную и противоопухолевую активности. Многие соединения, имеющие данный гетероциклический фрагмент, оказывают специфическое действие на центральную нервную систему. Наше внимание привлекла возможность синтеза функционализированных изоиндолинонов, содержащих лабданоидный фрагмент.

Удобная методология синтеза функционально-замещенных изоиндолинонов основана на превращении азотсодержащих оксатрициклических соединений – *N*-замещенных 5,7а-эпоксиизоиндолин-3-онов, которые с высоким выходом получают внутримолекулярной реакцией Дильса-Альдера *N*-фурфурил-*N*-алкил(арил)акриламидов (схема 18).

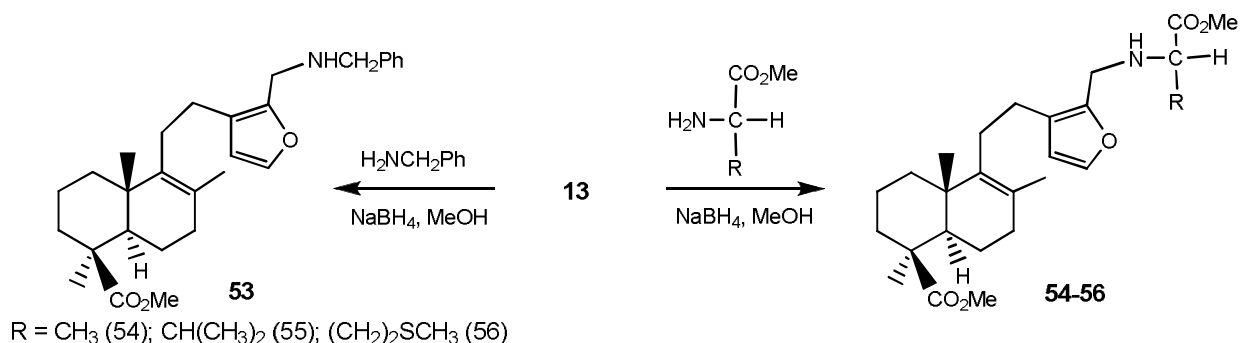
Схема 18



Нами установлено, что восстановительное аминирование альдегида **13** бензиламином, а также метиловыми эфирами *D,L*- α -аминокислот в присутствии боргидрида натрия протекает гладко и приводит к образованию соответствующих

лабданоидных фурфуриламинов или фурфуриламино кислот **53-56** с выходом 76-90% (схема 19).

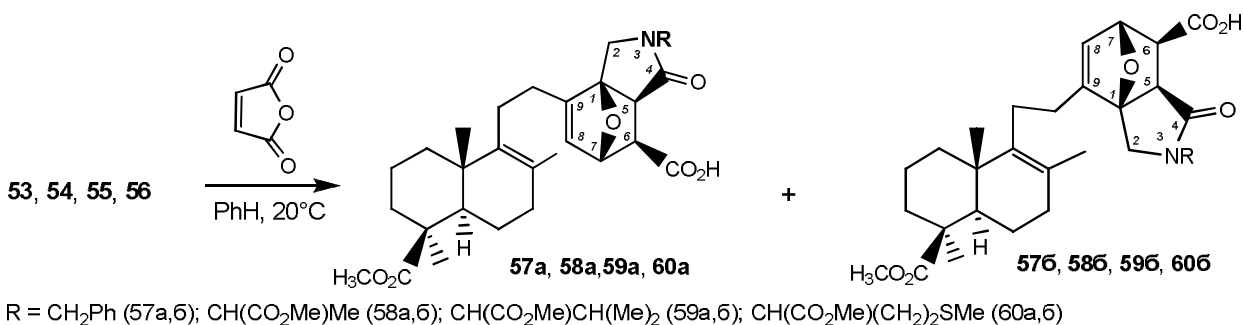
Схема 19



Для получения фурфурилакриламидов нами проведено ацилирование аминов **53-56** малеиновым ангидридом или хлорангидридом кротоновой кислоты.

Реакция 16-аминометильных производных лабданоидов **53-56** с малеиновым ангидридом в мягких условиях (бензол, 20°C) приводит к 4-карбокси-5,7а-эпоксизоиндолин-3-онам **57а,б-60а,б** (выход 71-96%). Как видно, в условиях реакции протекает внутримолекулярная циклизация с образованием *экзо*-аддуктов, представляющих собой смесь двух диастереомеров (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*)- (**57а, 58а, 59а, 60а**) и (1*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-конфигурации (**57б, 58б, 59б, 60б**) (схема 20). Соотношение диастереомеров **58а-60а** : **58б-60б** составляет 1:3, 1:2.6 и 1:4 и зависит от заместителя при атоме азота (определяли из данных спектров ЯМР ^1H по соотношению интегральной интенсивности сигналов протонов при асимметрическом атоме углерода заместителя *R* и сигналов протонов H^7).

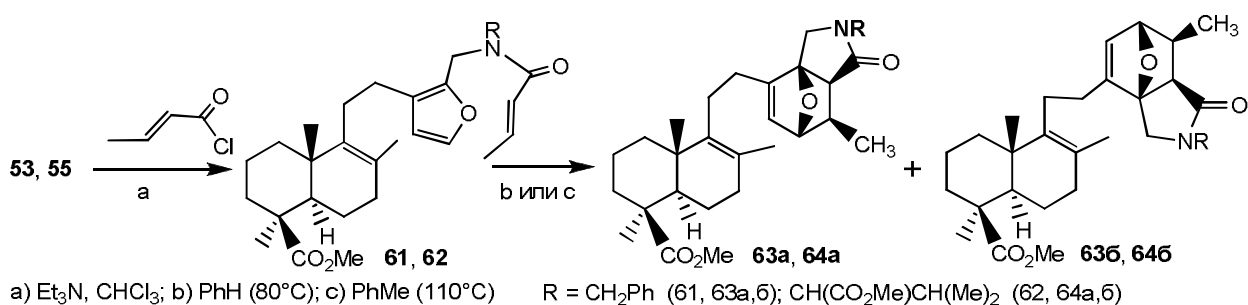
Схема 20



Ацилирование фурфуриламинов **53** и **55** хлорангидридом кротоновой кислоты в хлороформе в присутствии триэтиламина приводит к соответствующим фурфуриламидам **61** и **62**, которые выделяли хроматографией на силикагеле с выходами 73% и 49%, соответственно. Внутримолекулярная циклизация непредельных амидов **61** и **62** протекает при кипячении в бензоле или толуоле. Анализ реакционной смеси показывает, что в результате реакции образуются *экзо*-аддукты – терпеноидные 6-метил-10-окса-3-

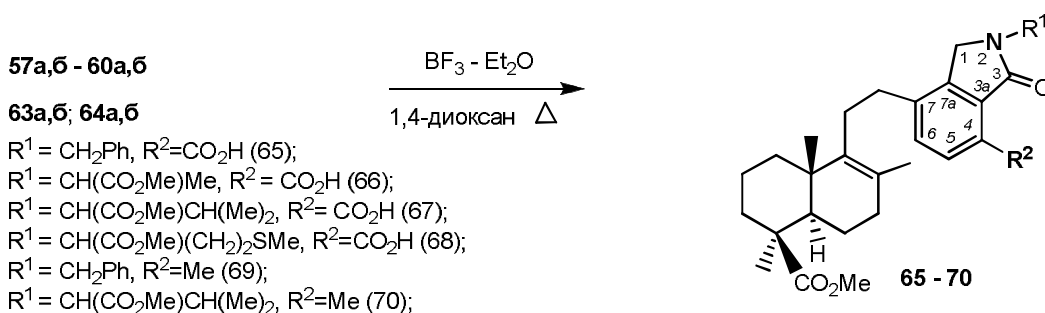
азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-4-оны, представляющие собой смесь двух диастереомеров (1*R*,5*S*,6*R*,7*R*)- и (1*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-конфигурации **63а,б** и **64а,б** в соотношении 1 : 1 или 1.8 : 1, соответственно (при проведении реакции в течение 10 ч в бензоле выход эпоксиизоиндолинонов **63а,б** и **64а,б** составляет 16% и 77%, соответственно) (схема 21). Увеличение времени реакции вдвое для 16-[(*N*-бензил)аминометил]лабдатриеноата **61** позволяет повысить выход продуктов внутримолекулярной циклизации **63а,б** до 36%. При кипячении соединения **61** в толуоле (10 ч) выход эпоксиизоиндолинонов **63а,б** составил 69%.

Схема 21



Заключительной стадией получения терпеноидных изоиндолинонов является ароматизация *N*-замещенных 10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-4-онов. Нами установлено, что обработка оксаадутов **57а,б-60а,б**, **63а,б** и **64а,б** эфиром трехфтористого бора в кипящем 1,4-диоксане приводит к образованию замещенных изоиндолин-3-онов **65-70** (выход 52-60%) (схема 22).

Схема 22



6. Биологическая активность фломизоиковой кислоты и ее производных²

Известно, что экстракты лекарственных растений *Phlomis* sp. и *Eremostachys* sp., содержащие гликозиды фломизоиковой кислоты, обладают анальгетической активностью. Наличие анальгетической активности было ранее показано для фуранолабданоидов маррубиина и маррубиинового кислоты *in vivo* в тесте “уксусные корчи”, что

²За выполнение экспериментов по определению анальгетической и цитотоксической активностей фломизоиковой кислоты и ее производных и консультации при обсуждении результатов автор благодарит д.х.н Толстикovu Т.Г., к.х.н. Морозову Е.А., д.м.н. Покровского Г.А.

стимулировало изучение анальгетической активности фломизоиковой кислоты и ее полученных производных.

В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН было показано, что фломизоиковая кислота **1** и ее амид **76**, полученный на основе тирамина, уменьшают болевую реакцию у подопытных животных, вызванную химическим раздражением брюшины введением 0.75% раствора уксусной кислоты (“уксусные корчи”). Обезболивающее действие фломизоиковой кислоты **1** и амида **76** находится на уровне анальгина (использовался в качестве препарата сравнения). Полученные данные по острой токсичности агентов **1** и **76** (LD₅₀ 633 и > 500 мг/кг, соответственно) позволяют отнести исследуемые соединения к 3-му классу умеренно токсичных веществ.

Полученные лабданоидные производные (21 соединение) были исследованы на цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток линий СЕМ-13, U-937 и МТ-4 на медицинском факультете НГУ. Выявлены соединения, потенциально перспективные для дальнейшего изучения. Производное метилового эфира фломизоиковой кислоты **12** с 5-пиридин-замещенным 1,3,4-оксадиазольным фрагментом ингибировало жизнеспособность клеток линий СЕМ-13 и U-937 (CCID₅₀ 9 и 12 мкМ). Высокая цитотоксичность была выявлена для лабданоидного 1,2,4-оксадиазола **25** с «алкилирующим» хлорметильным заместителем по отношению к клеточным культурам СЕМ-13, U-937 и МТ-4 (CCID₅₀ 0.3, 6 и 9 мкМ, соответственно). Терпеноидные 1,4-нафтохиноны **47**, **48** и **49** и изоиндолин-1,3-дионы **52a,б** ингибировали жизнеспособность опухолевых клеток в интервале концентраций 3-15 мкМ. Селективную цитотоксичность к культуре клеток МТ-4 показали изоиндолин-3-оновые производные **65** и **68** (CCID₅₀ 3 и 2 мкМ, соответственно). Концентрация фломизоиковой кислоты **1**, ингибирующая жизнеспособность клеточных линий СЕМ-13, U-937 и МТ-4 (CCID₅₀), составляла 60, 35 и 9 мкМ, соответственно.

Выводы

1. Предложен удобный способ получения 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриен-18-овой (фломизоиковой) кислоты из метаболита *Pinus sibirica* R. Мауг. ламбертиановой кислоты при действии *n*-толуолсульфо кислоты в бензоле.
2. Обнаружена селективность ацилирования метилового эфира фломизоиковой кислоты по положению С¹⁶. На основе целенаправленного модифицирования 16-(2-хлор-2-оксоацетил)-15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеноата разработаны препаративно удобные варианты синтеза 16-{2-оксо-[5-(арил)- или 16-{2-оксо-[5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}лабдатриенов путем превращений соответствующих 16-(2-гидразинил-2-оксоацетил)лабданоидов.

3. Предложен способ синтеза производных метилового эфира фломизоиковой кислоты, содержащих 1,2,4-оксадиазольные заместители в положении C¹⁶, на основе 16-циано-15,16-эпоксилабдатриеноата с помощью реакции дегидратации соответствующих *O*-ацилированных амидооксимов.

4. Синтезированы новые 16-(3-триметилсилоксибутадиенил)лабданоиды и исследованы их реакции [4+2]-циклоприсоединения с 1,4-бензохинонами, *N*-метилмалеинимидом, 5-метилен-1,3-диоксан-4,6-дионом и 5-метиленпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионом. Выявлены основные закономерности:

- взаимодействие 16-(3-триметилсилоксибутадиенил)лабданоидов, а также 3-триметилсилокси-1-(фуран-3-ил)бутадиена с 5-метилен-1,3-диоксан-4,6-дионом и 5-метиленпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионом протекает региоселективно;
- реакция лабданоидных силоксидиенов с 1,4-бензохинонами сопровождается дегидрированием образующихся аддуктов и представляет одностадийный вариант синтеза фуранолабданоидов, содержащих нафтохиноновый заместитель в положении C¹⁶.

5. Предложена схема синтеза оптически активных производных изоиндолин-3-онов, содержащих октагидронафталиновый заместитель, включающая получение лабданоидных фурфуриламинов, их ацилирование, внутримолекулярную циклизацию полученных непредельных амидов и ароматизацию оксатрициклических аддуктов. Выявлено влияние природы функционализированного заместителя в исходных аминах на выход продуктов реакции внутримолекулярной циклизации *N*-замещенных акриламидов.

6. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН установлена анальгетическая активность фломизоиковой кислоты и её амида в тесте химического раздражения. В результате первичного тестирования 21 нового производного фломизоиковой кислоты, осуществленного на базе медицинского факультета НГУ, выявлены селективные и перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека.

Основные результаты работы опубликованы в следующих сообщениях:

1. Миронов М.Е., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXI. Получение фломизоиковой кислоты и её азотсодержащих производных. // Химия природных соединений. - 2010. - N 2. - С. 194-200.
2. Миронов М.Е., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Гатилов Ю.В., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXIII. Синтез изоиндолинонов на основе дитерпеноидов. // ЖОрХ. - 2010. - Т. 46. - Вып. 12. - С. 1855-1867.

3. Морозова Е.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Чернов С.В., Харитонов Ю.В., Миронов М.Е., Толстиков Г.А. Анальгетическая активность некоторых фуранодитерпеноидов лабданового ряда и их производных. // Химия в интересах устойчивого развития. - 2010. - Т. 18. - N 4. - С. 489-494.
4. Миронов М.Е., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Харитонов Ю.В., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXVIII. Диеновый синтез с участием 16-(триметилсилоксибутадиенил)лабданоидов. // ЖОрХ. – 2012. - Т. 48. - Вып. 6. - С. 842–852.
5. Патент РФ № 2479582. Опубликовано 19.04.2013. Бюл. N 11. Шульц Э.Э., Миронов М.Е., Покровский М.А., Шерман К.М., Покровский А.Г., Толстиков Г.А. 6-Гидроксинафтохиноны лабданового типа, обладающие цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам человека.

Основные результаты работы доложены на следующих конференциях:

1. Mironov M.E., Shults E.E., Kharitonov Y.V., Tolstikov G.A. Naphthoquinone substituted labdanes via Diels-Alder reaction. // Тезисы докладов второй Российско-Корейской конференции "Current issues of natural products chemistry and biotechnology". – 2010. – Новосибирск. - P. 102.
2. Миронов М.Е., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез изоиндолинонов дитерпенового типа. // Тезисы докладов XIII молодежной школы-конференции “Актуальные проблемы органической химии”. - 2010. – Новосибирск. - С. 144.
3. Mironov M.E., Shults E.E., Kharitonov Y.V., Tolstikov G.A. Trimethylsilyloxy butadienes of labdanes and their cycloaddition reactions. // Тезисы докладов международной конференции “Current Topics in Organic Chemistry”. – 2011. – Новосибирск. - P. 150.
4. Morosova E.A., Tolstikova T.G., Mironov M.E., Chernov S.V. Transformations of native metabolites as a perspective approach to the development of new highly active low-toxic analgesic agents. // Тезисы докладов международной конференции “Current Topics in Organic Chemistry”. – 2011. – Новосибирск. - P. 53.
5. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Миронов М.Е., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации по фурановому циклу как основа создания фармакологически перспективных агентов. // Тезисы докладов V всероссийской конференции “Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья”. – 2012. – Барнаул. - С. 145-147.
6. Миронов М.Е., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Фурилзамещенные 3-триметилсилокси-1,3-бутадиены и их реакции с различными диенофилами. // Тезисы докладов всероссийской конференции “Органический синтез: химия и технология”. – 2012. - Екатеринбург. - С. 61.
7. Шульц Э.Э., Харитонов Ю.В., Миронов М.Е., Чернов С.В., Толстиков Г.А. Модификация лабдановых дитерпеноидов по фурановому фрагменту – основа для создания фармакологически перспективных агентов. // Тезисы докладов научной конференции “Фундаментальные науки – медицине”. - 2012. – Новосибирск. - С. 61.
8. Mironov M.E., Shults E.E., Kharitonov Y.V., Tolstikov G.A. Synthesis of 16-cyclohexanone substituted derivatives of phlomisoid acid. // Тезисы докладов четвертой Российско-Корейской конференции "Current issues of natural products chemistry and biotechnology". – 2012. – Новосибирск. - P. 125.

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

Заказ № Тираж 110 экз.

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

630090, Новосибирск, 90, проспект. акад. Лаврентьева, 9