

На правах рукописи

РОМАНОВ ВАСИЛИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ДИТЕРПЕНОВОГО
АЛКАЛОИДА ЛАПШАКОНИТИНА**

(02.00.03 – органическая химия)

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Научный руководитель: академик РАН, доктор химических наук, профессор
Толстиков Генрих Александрович

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Шкурко Олег Павлович
кандидат химических наук, доцент
Хлебникова Татьяна Борисовна

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

Защита состоится « 17 » июня 2011 года в 15:00 на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН – 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения Российской академии наук Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «__» мая 2011 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук

Т.Д. Петрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Отличительной особенностью многих растительных метаболитов углеводной, терпеноидной, фенольной и алкалоидной природы является наличие в качестве структурных фрагментов эфирносвязанных ароматических кислот. Таким соединением является антраниловая кислота. Этот фрагмент определяющим образом влияют на биологическую активность метаболитов. В последнее время развитие получают исследования, направленные на изучение синтетических трансформаций доступных природных антранилатов, в частности, дитерпенового алкалоида лаппаконитина. Среди превращений, затрагивающих модификацию антранилатного фрагмента лаппаконитина, заслуживают внимания синтез 5'-бром- и 5'-иодлаппаконитина, а также единичные примеры участия 5'-галогензамещенных производных лаппаконитина в реакциях образования С-С связи: Хека, Соногаширы и Меервейна. Получают развитие исследования, связанные с модификацией дитерпенового остова лаппаконитина. Показано, что модификация структуры алкалоида существенно изменяет его антиаритмическую активность. В связи с этим, разработка методов модификации структуры лаппаконитина, а также модельного соединения – метилового эфира антраниловой кислоты, получение данных по взаимосвязи «структура-активность» является актуальным и представляет большие перспективы в синтезе новых агентов с селективностью фармакологического действия.

Цель работы. Изучение синтетических трансформаций природных и синтетических антранилатов (лаппаконитина, N-дезацетиллаппаконитина и метилантранилата) для создания широкого круга фармакологически ценных агентов.

Научная новизна и практическая значимость работы. В результате исследования получены новые данные о реакционной способности лаппаконитина по отношению к электрофильным реагентам. Впервые разработаны методы введения нитро- и аминогрупп, а также атома хлора в ароматическое кольцо лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина; предложен альтернативный способ получения 5'-бромлаппаконитина. Получили развитие исследования, связанные с применением методов металлокомплексного катализа в химии дитерпеновых алкалоидов. Исследована реакция Хека 5'-иодлаппаконитина с различными олефинами. Синтезированы дитерпеновые алкалоиды нового структурного типа, содержащие 5'-виниларильные и винилгетероарильные заместители.

На основе превращений 5'-(2-метил-5-винилпиридил)лаппаконитина получены дитерпеновые алкалоиды с индолизиновым фрагментом. Выявлена региоселективность реакции диполярного циклоприсоединения с участием несимметричного диполярофила.

Впервые получен ряд производных N-дезацетиллаппаконитина, содержащих различные заместители при атоме азота ароматического фрагмента, в том числе соответствующие амиды, глициламины, сульфамиды, а также димерные алкалоиды.

Проведены превращения 5'-бромлаппаконитина по атому азота гетероциклического фрагмента, включающие расщепление N-оксида по реакции Коупа и дегидрирование N-дезэтил-N-гидроксиламина до соответствующего нитрона.

Исследована реакция Хека 5'-иодантранилата с различными терминальными олефинами. Синтезированы антранилаты новых структурных типов, в том числе содержащие винилимидазольный, винил-1,2,4-триазольный, а также винилиндолизиновый фрагменты.

Совместно с сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ, изучивших фармакологические свойства новых производных лаппаконитина, проведен анализ зависимости структура – антиаритмическая активность. Подтверждена ранее установленная роль солеобразования с бромистым водородом, как фактора, определяющего высокий уровень антиаритмического действия производных лаппаконитина.

Для метоксисульфониламинопроизводного N-дезацетиллаппаконитина обнаружена противовирусная активность в отношении вируса гриппа штамма A/FPV/Rostock/34.

Среди новых производных метил-5'-винилантранилата выявлены соединения, обладающие значительной цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам человека.

Апробация работы. Результаты работы доложены и обсуждены на Российских и Международных конференциях «Органическая химия для медицины» (Черноголовка, 2008 г.), 2nd Annual Russian-Korea Conference on «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (Новосибирск, 2010 г.), XIII Молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано печатных работ, в том числе статей, материалы докладов на конференциях.

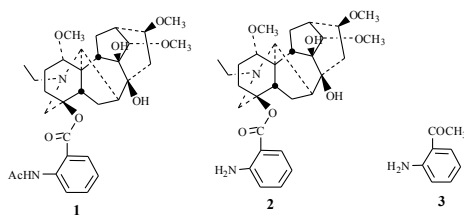
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора на тему «Фармакологически ценные природные и синтетические производные антралиновой кислоты», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (225 наименований) и приложения.

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Учреждения Российской академии наук Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по приоритетному направлению Программы фундаментальных научных исследований 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения", при частичной финансовой поддержке программы фундаментальных

исследований Президиума РАН "Фундаментальные науки – медицине", грантов РФФИ (№ 09-03-00183 и 08-03-00340) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (№ НШ-1589.2006.3, НШ-4861.2008.3, НШ-7005.2010.03).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объектами исследования являются дитерпеновый алкалоид лаппаконитин **1**, N-дезацетиллаппаконитин **2**, а также модельное соединение метиловый эфир антраниловой кислоты **3**.



1 Синтез производных метилантранилата, содержащих олефиновые заместители

1.1 Взаимодействие метилового эфира 2-ацетиламино-5-иодбензойной кислоты с различными олефинами

Ранее в нашей лаборатории было показано, что взаимодействие метил 2-ацетиламино-5-иодбензоата **4** с этилакрилатом или 5-винил-2-метилпиридином протекает в ДМФА при катализе Pd(dba)₂ в присутствии триэтиламина и приводит к образованию (E)-5-винилзамещенных антранилатов.

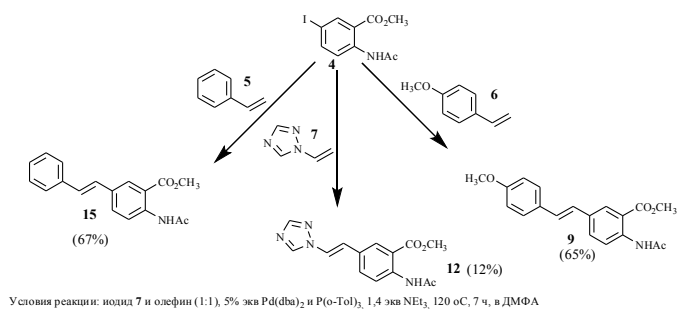
Нами получены новые данные о реакции Хека метил 2-ацетиламино-5-иодбензоата **4** с различными олефинами: стиролом **5**, 4-метоксистиролом **6**, а также, с N-винилгетероциклическим соединением 1-винил-1,2,4-триазолом **7** (схема 1).

Взаимодействием иодида **4** с таким реакционноспособным олефином, как стирол **5**, нами с выходом 67% был выделен уже известный из литературы продукт **8**.

Реакцией иодида **4** и 4-метоксистирола в аналогичных условиях был получен продукт кросс-сочетания **9** с выходом 65%. Спиртовой раствор этого соединения обладает интенсивной зеленой окраской, что лишним раз доказывает наличие длинной цепи π-π-сопряжения.

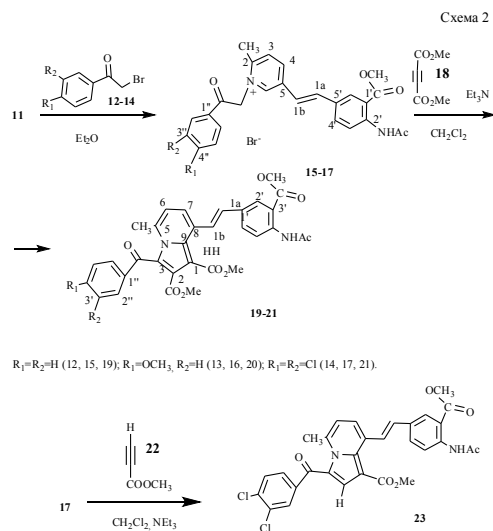
При проведении реакции Хека иодида **4** с 1-винил-1,2,4-триазолом **7** выход продукта кросс-сочетания **10** оказался весьма умеренным (12%).

Схема 1



1.2. Синтез производных метил-5-винилантранилата, содержащих индолизиновый фрагмент

Обработка метил-5-пиридинилвинилантранилата **11** фенацилбромидами **12-14** в эфире приводит к образованию соответствующих пиридиниевых солей (выход 68-71%) (схема 2). Полученные пиридинийбромиды **15-17** вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **18** в хлористом метиле в присутствии триэтиламина. В результате реакции получали индивидуальные замещенные индолизины **19-21**, которые выделяли с выходом 51-54%. Варьирование условий взаимодействия пиридиниевой соли **15** с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **18**, а именно: изменение времени выдерживания реакционной смеси после смешивания реагентов от 10 мин до 3 ч; изменение порядка смешения реагентов; постепенное добавление основания и ацетилена в раствор соли пиридиния – привело к выводу, что оптимальным для хороших выходов является проведение реакции в хлористом метиле при комнатной температуре в течение 1 ч. при постепенном добавлении раствора триэтиламина и диполярофила в хлористом метиле к раствору пиридинийбромида (схема 2).



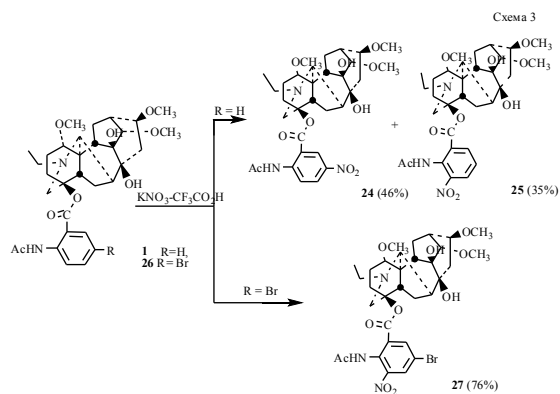
На примере взаимодействия этенилантранилата пиридиния **17** с несимметричным диполярфилом – метиловым эфиром пропиоловой кислоты **27** обнаружена региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения. Проведение реакции по стандартной методике привело к образованию 1-метоксикарбонилзамещенного индолизина **23**, который был выделен с выходом 54% (схема 2).

2. Изучение электрофильного замещения в лаппаконитине

2.1. Получение нитропроизводных лаппаконитина и 5'-бромлаппаконитина и их восстановление

С целью получения нитропроизводных мы исследовали нитрование лаппаконитина. Необходимо подчеркнуть, что нитрование субстратов с подобной сложностью структуры не описано. Особое опасение при осуществлении нитрования вызывает сложноэфирная связь, соединяющая ароматический и полициклический фрагменты молекулы алкалоида и амидная связь в антраниловом фрагмента лаппаконитина, также чувствительная к кислой среде.

Действие нитрата калия в растворе уксусной кислоты также не давало искомым продуктов. Однако, замена уксусной кислоты на более сильную трифторуксусную привело нас к успеху. При действии на лаппаконитин **1** нитрующей системы нитрат калия - трифторуксусная кислота образуется смесь 5'-нитро- и 3'-нитропроизводных лаппаконитина **24**, **25** (выход 80%) в соотношении 1 : 1.25 (по данным спектра ЯМР 1H) (схема 3). Изомеры разделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Нитрование в описанных условиях 5'-бромлаппаконитина **26** позволило получить индивидуальное 5'-бром-3'-нитропроизводное лаппаконитина **27** (выход 76%).

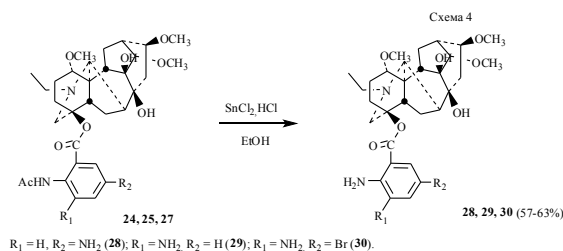


Основным нашим интересом было восстановления нитрогруппы в указанных соединениях.

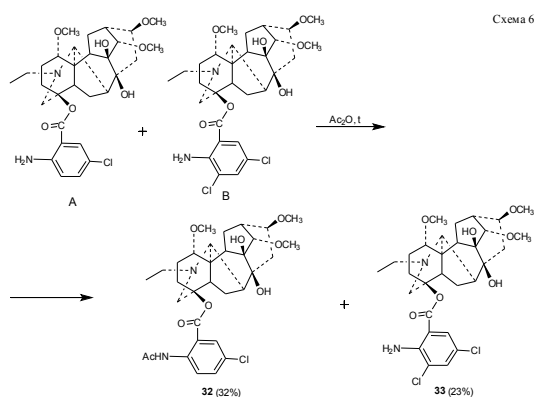
В опытах с нитропроизводными лаппаконитина **24**, **25**, **27** нами исследовалось несколько подходов: гидрирование в присутствии Pd/C, восстановление гидразин гидратом на никеле Ренея, цинком в уксусной кислоте и хлоридом олова (II) в соляной кислоте.

При гидрировании 5'-нитролаппаконитина **24** в растворе метанола водородом (1 атм.) в присутствии Pd/C (20°C) заметного протекания реакции не отмечалось, даже при длительном выдерживании выделяли исходный 5'-нитролаппаконитин **24**. Аналогичный результат наблюдали при попытке восстановления с помощью гидразин гидрата и никеля Ренея в метаноле. При выдерживании раствора 5'-нитролаппаконитина **24** в метаноле в присутствии 5%-ного Pd/C (водород 120 атм., 50°C, 20 ч) был получен раствор, содержащий по данным ЯМР ^1H продукты частичного восстановления 5'-нитролаппаконитина **24**.

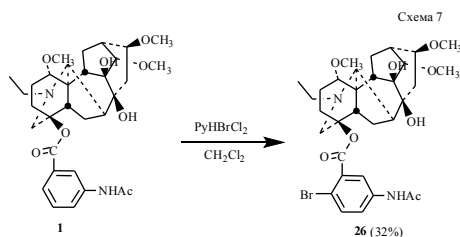
Восстановления нитросоединений хлоридом олова (II) в соляной кислоте позволило получить новые производные дитерпеновых алкалоидов, содержащие дополнительную аминогруппу в ароматическом фрагменте. При этом, помимо процесса восстановления нитрогруппы в соединениях **24**, **25**, **27** в условиях реакции протекает снятие ацетильной защиты по аминогруппе в положении С(2'). Поэтому в качестве продуктов восстановления выделяли производные N'-дезацетиллаппаконитина и N'-дезацетил-5'-бромлаппаконитина – соединения **28**, **29**, **30** (выход 57-63%) (схема 4). В случае восстановления 3'-нитро-5'-бромлаппаконитина **27** время нагревания реакционной смеси было увеличено с 2 до 5 ч, так как выход целевого продукта составлял 23%.



Для получения индивидуальных хлорсодержащих производных лаппаконитина реакционная смесь после хлорирования N-дезацетиллаппаконитина **2** подвергалась ацилированию. Были обнаружены интересные факты: при использовании системы хлористый ацетил - хлористый метилен - триэтиламин реакционная смесь заметно осмолась и содержала как исходные соединения, так и продукты ацилирования; в системе уксусный ангидрид – пиридин конверсия была значительно больше, чем в случае хлористого ацетила, и не содержала побочных продуктов; при нагревании на водяной бане в течение 6 часов продуктов хлорирования в уксусном ангидриде была получена смесь, содержащая лаппаконитин **1**, 5'-хлорлаппаконитин **32** и 3',5'-дихлор-N-дезацетиллаппаконитин **33** (схема 6). По всей видимости, стерические затруднения не позволяют в этих условиях образовываться 3',5'-дихлорлаппаконитину. 3',5'-Дихлор-N-дезацетиллаппаконитин **33** был выделен в виде осадка при охлаждении спиртового раствора реакционной смеси с выходом 23% в пересчете на исходный N-дезацетиллаппаконитин **2**.



Гидробромид 5'-бромлаппаконитина **26** является мощным антиаритмиком, но в тоже время его изомер - 3'-бромлаппаконитин - еще не был описан. Последнее обстоятельство стимулировало опробирование PyHBrCl_2 **34** в нашей работе в надежде синтезировать еще не описанный 3'-бромлаппаконитин. Оказалось, однако, что бромирование лаппаконитина **1** действием 1 экв. указанного реагента в хлористом метиле не протекает; бромирование в этаноле дает сложную смесь продуктов включающую N-дезацетиллаппаконитин **2**, 5'-бромлаппаконитин **26**, N-дезацетил-5'-бромлаппаконитин и др. При использовании дихлорбромата пиридиния **34** соединение **26** было выделено с выходом 32% лишь при действии 5 экв. реагента в хлористом метиле (схема 7). Образование 3'-бромлаппаконитина отмечено не было. Для синтезированного 5'-бромлаппаконитина **26** получены данные рентгеноструктурного анализа, подтверждающие его структуру.

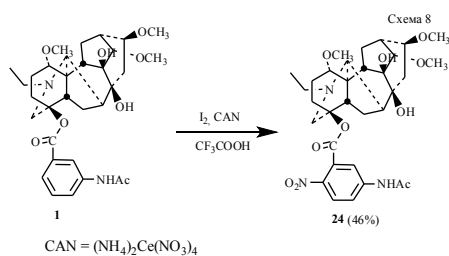


5'-Иодлаппаконитин **35** согласно фармакологическим исследованиям проявляет себя селективным агентом при аритмии на хлоридкальциевой модели. Кроме того, 5'-иодлаппаконитин **35** является исходным соединением для изучения синтетического потенциала лаппаконитина **1** в реакциях кросс-сочетания, катализируемых комплексами переходных металлов, в частности в реакциях Хека и Соногаширы. Разработанный ранее способ получения 5'-иодлаппаконитина **35** заключается в трехстадийном синтезе: снятие ацильной защиты с лаппаконитина **1**, иодирование иодохлором в растворе уксусной кислоты и ацилирование уксусным ангидридом. Общий выход соединения **35** достигает 76%. Нами была предпринята попытка разработки одностайдийного способа получения этого ценного субстрата.

Иодирование с помощью элементарного иода и мощных окислителей широко используется в органическом синтезе. Одним из таких методов является иодирование с использованием такого окислителя, как церий аммоний нитрат (IV) (CAN).

При иодировании лаппаконитина **1** кристаллическим иодом в присутствии церий аммоний нитрата (IV) в среде хлористого метилена и в уксусной кислоте образование продуктов иодирования нами не было обнаружено. При замене уксусной на трифторуксусную кислоту, было выделено соединение (выход 46%), которое оказалось 5'-нитролаппаконитином **24**, полученным нами ранее (схема 8). Следует сказать, что продукта 3'-замещения получено не было.

Таким образом, действие церий аммоний нитратом (IV) на лаппаконитин **1** представляет альтернативный селективный подход получения 5'-нитропроизводного **24**.

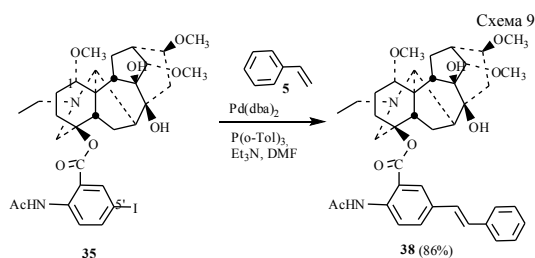


2.3 Взаимодействие 5'-иодлаппаконитина с различными олефинами в условиях реакции Хека

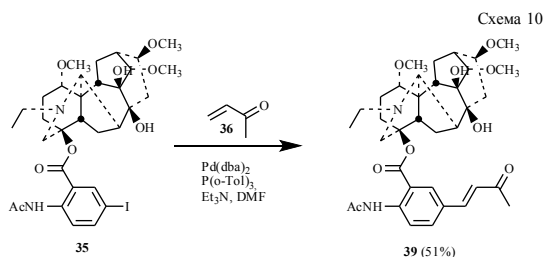
Ранее в нашей лаборатории реакцией кросс-сочетания 5'-иодлаппаконитина **35** с этилакрилатом и 5-винил-2-метилпиридином были получены получены (*E*)-5'-винилзамещенные производные лаппаконитина и, таким образом показана принципиальная возможность вовлечения производных дитерпеновых алкалоидов в реакцию Хека.

Нами были получены новые данные по реакции кросс-сочетания 5'-иодлаппаконитина **35** с различными олефинами. В качестве олефиновой компоненты в реакции Хека были исследованы: стирол **5**, метилвинилкетон **36**, винилэтиловый эфир **37** и 1-винил-1,2,4-триазол **7**. Введение указанных олефинов в реакцию Хека позволило не только синтезировать новые производные лаппаконитина **1**, но и получить новые данные по реакции Хека 5'-иодлаппаконитина **35** с разнообразными по своей природе олефинами, в том числе с N-винилгетероциклическими соединениями.

Установлено, что взаимодействие 5'-иодлаппаконитина **35** со стиролом **5** при катализе дибензальацетоном палладия [Pd(dba)₂] в присутствии триэтиламина в атмосфере аргона гладко приводит к (*E*)-5'-стириллаппаконитину **38** (выход 86%) (схема 9).



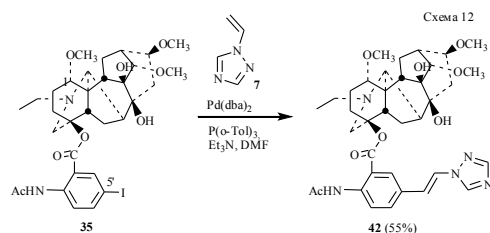
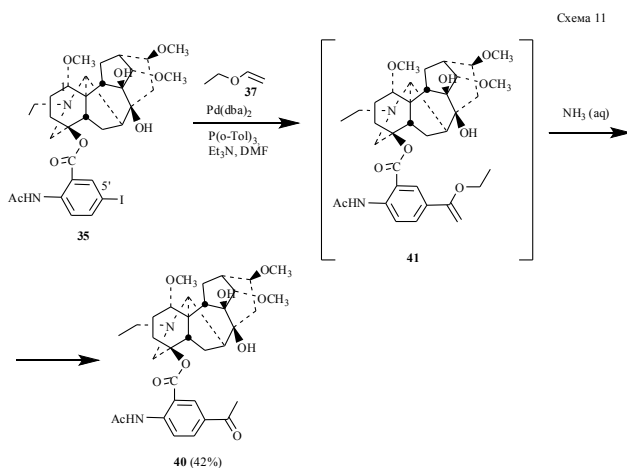
При взаимодействии 5'-иодлаппаконитина **35** с метилвинилкетоном **36** в качестве единственного продукта реакции был выделен (*E*)-5'-(3-оксобутенин)лаппаконитин **39**, но выход реакции уже значительно снижается – до 51% (схема 10).



Интересные результаты были получены при изучении взаимодействия 5'-иодлаппаконитина **35** с винилэтиловым эфиром **37**. В качестве единственного продукта реакции нами был получен 5'-ацетиллаппаконитин **40** (выход 42%). К сожалению более высокого выхода, в этой реакции достигнуть, пока не удалось. Это связано с низкой конверсией процесса, вызванной летучестью

винилэтилового эфира в условиях проведения реакции – конверсия 5'-иодлаппаконитина **35** достигает 60% (схема 11). Соединение **40** образуется, вероятно, в результате гидролиза первичного продукта реакции Хека **41**, который образуется в результате арилирования винилэтилового эфира по β -положению. Следует заметить, что образование продукта β -присоединения **41** по двойной связи, в используемых нами условиях реакции – иодарильное производное и богатый электронами лиганд – весьма ожидаемо. Аналогичная региоселективность реакции наблюдалась ранее в реакции арилирования виниловых эфиров галогенидами, содержащих электронодонорные заместители.

Нами исследована возможность конденсации 5'-иодлаппаконитина **35** с 1-винил-1,2,4-триазолом **7** в условиях реакции Хека. Проведение реакции в стандартных условиях позволило получить продукт **42**, содержащий в молекуле лаппаконитина дополнительный гетероциклический фрагмент (выход 55%) (схема 12). Как видно, выход продукта конденсации в этой реакции оказался намного больше, чем в случае реакции N-винилгетарена **7** с 5-иодметилантранилатом **4**.



2.4 Синтез «гибридных» структур на основе лаппаконитина

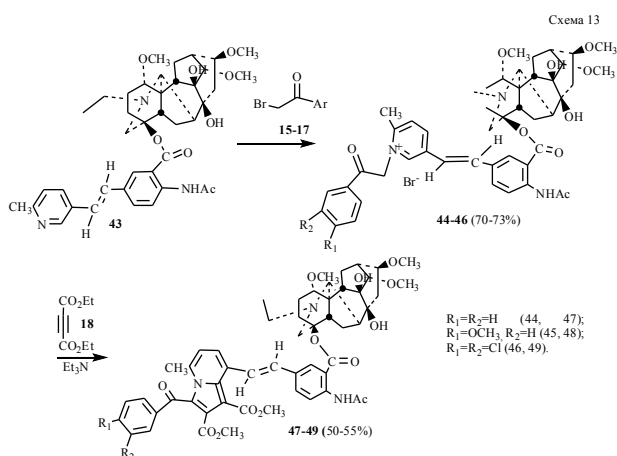
После установления строения и выявления важных фармакологических свойств димерных алкалоидов изохинолинового (метаболиты растений родов *Thalictrum* и *Berberis*) и индольного типов (из растений родов *Vinca*, *Strychnos*, *Iboga* и *Catharantus*) возрос интерес к дизайну и

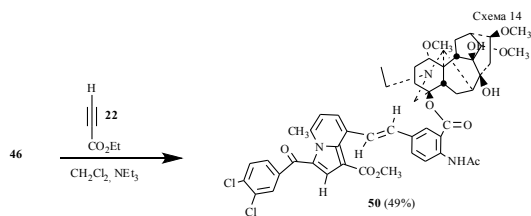
синтезу димерных оснований различных алкалоидов. Успешно развиваются исследования по превращениям полусинтетического алкалоида ангидровинбластина, отличающегося от винбластина модификацией катарантинового звена, и обладающего существенно большей цитотоксической активностью на клетках человеческой опухоли легкого H-460 и противоопухолевой активностью на некоторых видах карциномы на животных.

Для получения димерных соединений, содержащих фрагменты лаппаконитина и индолизина, мы использовали в качестве исходного соединения **43** – продукт реакции кросс-сочетания 5'-иодлаппаконитина **35** с 5-винил-2-метилпиридином. В этой части работы мы успешно использовали данные полученные из экспериментов на модельном объекте метил-5-пиридинилвинилантранилате **11**, подробно описанные в разделе 1.2.

Пиридиниевые соли **44-46** получены при взаимодействии соединения **43** с фенацилбромидом **15**, 4-метоксифенацилбромидом **16** и 3,4-дихлорфенацилбромидом **17** в ацетоне (выход 70-73%) (схема 13). Указанные пиридинийбромиды **52-54** реагировали с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **18** в присутствии триэтиламина с образованием дитерпеноидных индолизинов **47-49** (выход 50-55%) (схема 13).

Взаимодействие пиридиниевой соли **46** с метиловым эфиром пропиоловой кислоты **22** также протекало региоселективно с образованием 1-метоксикарбонилзамещенного индолизина **50** (выход 49%) (схема 14). Аналогичная региоселективность наблюдалась нами ранее при исследовании реакции пиридиниевой соли пиридинвинилметилантранилата **18** с метилпропиалатом **22** (схема 2). Как видно, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения пиридиниевых солей к ацетиленовым соединениям успешно применена нами для синтеза соединений “гибридной” структуры, содержащих в своем составе фрагменты алкалоидов дитерпенового и индолизинового типов.

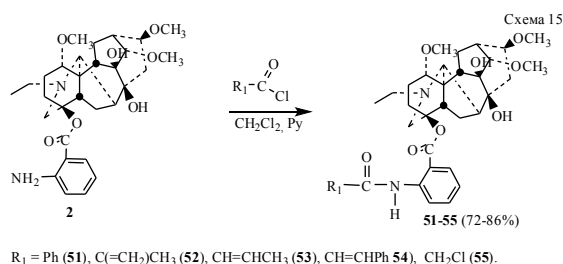




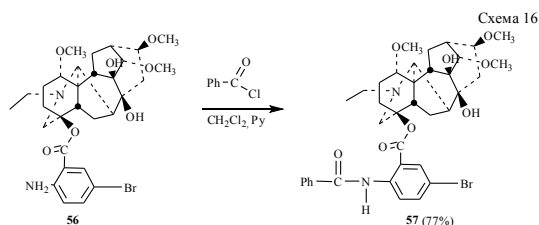
2.5 Синтез производных N-дезацетиллаппаконитина и 5'-бром-N-дезацетиллаппаконитина, содержащих разнообразные заместители при атоме азота N(2')

Модификация антраниловой кислоты и ее эфиров по атому азота привела к получению разнообразных биологически активных соединений, в том числе селективных агонистов ниациновых рецепторов. Обращает внимание, что разнообразие заместителей по атому азота природных антранилатов существенно влияет на их фармакологические свойства (например, метильные заместители в сукцинимидном фрагменте метилликкаконитина и его аналогов). Нами получены новые производные N-дезацетиллаппаконитина и 5'-бром-N-дезацетиллаппаконитина модифицированные по атому азота антранилатного фрагмента.

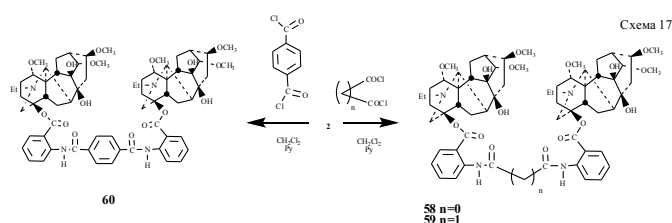
Установлено, что взаимодействие N-дезацетиллаппаконитина **2** с хлорангидридами бензойной, метакриловой, кротоновой, коричной и 2-хлоруксусной кислот в безводном хлористом метиле в присутствии пиридина приводит к соответствующим N-ацильным производным деацетиллаппаконитина **51-55** (выход 72-86%) (схема 15).



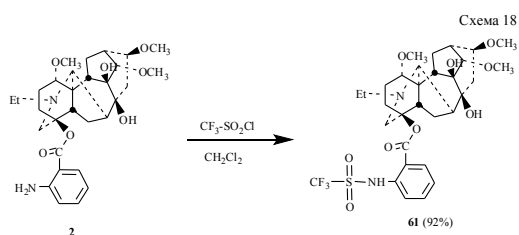
Иных продуктов взаимодействия хлорангидридов кислот с третичным атомом азота N(20) или со свободными гидроксильными группами обнаружено не было. В аналогичных условиях протекает реакция N-дезацетил-5'-бромлаппаконитина **56** с хлорангидридом бензойной кислоты, давая соединение **57** (выход 77%) (схема 16).



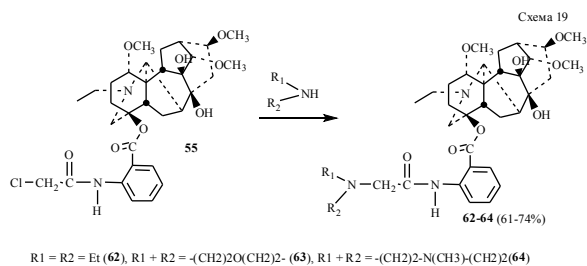
При взаимодействии N-дезацетиллаппаконитина **2** с хлористым оксалилом, хлорангидридом янтарной или терефталевой кислоты (0.5 экв.) с высоким выходом получены бивалентные лиганды аконитанового типа **58-60** (65-71%) (схема 17). Соединения **58-60** представляют собой белые аморфные порошки с четкой температурой плавления.



Нами найдено, что при обработке N-дезацетиллаппаконитина **2** метансульфохлоридом в хлористом метиле легко образуется N-сульфамид деацетиллаппаконитина **61** (выход 92%) (схема 18). Это соединение первое серусодержащее производное лаппаконитина. Попытка расширить круг таких соединений, путем введения в реакцию N-дезацетиллаппаконитина **2** и N-дезацетил-5'-бромлаппаконитина **56** с трифторметансульфохлоридом, не увенчалась успехом – во обоих случаях были выделены исходные соединения.



N-Хлорацетил-N'-дезацетиллаппаконитина **55** был использован нами для получения производных, содержащих дополнительные азотистые функции в ароматическом остатке алкалоида. При взаимодействии N-хлорацетата-N'-дезацетиллаппаконитина **55** с вторичными аминами (диэтиламином, морфолином и N-метилпиперазином) получали соответствующие N'-замещенные глициламины дитерпеновых алкалоидов **62-64** (выход 61-74%) (схема 19).

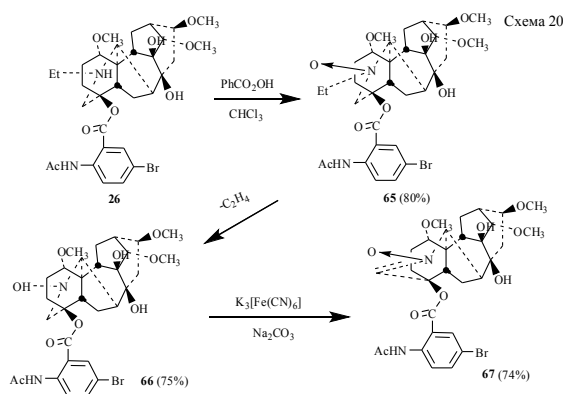


2.6 Трансформации 5'-бромлаппаконитина по N(20)-атому азота

Учитывая высокую фармакологическую активность 5'-бромлаппаконитина **26**, мы осуществили его превращения, направленные на изменение строения одного из ключевых центров – гетероциклического фрагмента молекулы.

Окисление надбензойной кислотой 5'-бромлаппаконитина **6** привело к индивидуальному N-оксиду **65** (выход 80%) (схема 20).

При нагревании в вакууме соединение **65** претерпевало расщепление по Коупу. Реакция протекает с отщеплением молекулы этилена и приводит к образованию гидроксиламин – N-дезэтил-N-гидрокси-5'-бромлаппаконитина **66** (выход 75%) (схема 20). При окислении последнего действием системы $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6/\text{Na}_2\text{CO}_3$ образуется нитрон N-дезэтил-5'-бромлаппаконитина **67** (выход 74%) (схема 20).



3. Фармакологические исследования

На моделях хлоридкальциевой и адреналиновой аритмии получены данные об антиаритмической активности гидробромидов соединений **24-27**, **66**, а также соединений **65-67**. Из полученных данных следует, что наиболее активными антиаритмиками являются производные

лаппаконитина, содержащие атомы брома в ароматическом фрагменте молекулы (гидробромиды соединений **26**, **27**). Введение 3'-нитрогруппы в ароматический фрагмент 5'-бромлаппаконитина приводит к агенту с селективным фармакологическим действием (соединение **27**).

Соединение **61** обладает противовирусной активностью по отношению к вирусу гриппа птиц (штамм A/FPV/Rostok/34); в дозах 100, 20, 5 мкМ полностью ингибируют репродукцию вируса гриппа птиц (штамм A/FPV/Rostok/34).

Соединения **19-21**, **23** обладают значительной цитотоксичностью на опухолевых клетках СЕМ-13 (CCID₅₀ составляет 7.8-10.7 мкМ).

ВЫВОДЫ

1. Изучено поведение 5'-иодлаппаконитина в реакции Хека с различными олефинами. Синтезированы производные лаппаконитина, содержащие стирильный, 3-оксобутенильный, ацетильный и 1*H*-1,2,4-триазол-1-илвинильный заместители в положении С-5'. Показана высокая активность 1-винил-1,2,4-триазола в реакции кросс-сочетания. Установлено, что наличие дитерпенового остатка в молекуле алкалоида не снижает активность в реакции Хека.
2. Разработаны методы синтеза производных антрапиловой кислоты и лаппаконитина, содержащие индолизиновый фрагмент, основанные на превращениях (*E*)-винилпиридилантрапилов. Установлена региоселективность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2,5-дизамещенных пиридиновых солей винилантрапилов с метиловым эфиром пропиоловой кислоты.
3. Получены новые данные по реакции электрофильного замещения в ароматическом фрагменте лаппаконитина:
 - Впервые исследовано нитрование лаппаконитина. Показано, что нитрование лаппаконитина под действием нитрата калия в трифторуксусной кислоте приводит к образованию 3' –нитро и 5'-нитропроизводных в соотношении 1 : 1.2. Найдены условия селективного образования 5'-нитролаппаконитина и 5'-бром-3'-нитролаппаконитина.
 - Реакцией N-деацетиллаппаконитина и сульфурилхлорида впервые получены хлорсодержащие производные лаппаконитина. Обнаружена легкость образования 3',5'-дихлор-N-деацетиллаппаконитина.
 - Предложен альтернативный способ получения 5'-бромлаппаконитина, получены данные РСА.
4. Синтезированы разнообразные производные N-деацетиллаппаконитина по атому азота ароматического фрагмента, в том числе, соответствующие амиды, глициламиды, сульфамиды, а также димерные алкалоиды.

5. По реакции Коупа из N-оксида 5'-бромлаппаконитина синтезирован гидроксиламин, дегидрированием которого был получен соответствующий нитрон.
6. Получены данные о взаимосвязи «структура-антиаритмическая активность» производных лаппаконитина, модифицированных в ароматическом фрагменте и по гетероциклическому атому азота. Индолизиновинилзамещенные производных антраниловой кислоты обладают значительной цитотоксической активностью на линиях опухолевых клеток человека. N-сульфамид дезацетиллаппаконитина проявляет высокую активность на модели вируса гриппа птиц (штамм A/FPV/Rostok/34).

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Брызгалов А.О., Хвостов М.В., Романов В.Е., Осадчий С.А., Толстиков Г.А. Влияние строения производных лаппаконитина на антиаритмическую активность // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2007. – т.15. – № 5. – С. 599-607.
2. Романов В.Е., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтез новых ацилатов N-дезацетиллаппаконитина // *Химия природных соединений*. – 2008. – № 3. – С. 275-279.
3. Романов В.Е., Гатилов Ю.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Молекулярная структура 5'-бромлаппаконитина // *Химия природных соединений*. – 2008. – № 6. – С. 598-600.
4. Романов В.Е., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтез “гибридных” структур на основе дитерпенового алкалоида лаппаконитина // *Доклады Академии наук*. – 2010. – Т. 430. – № 3. – С. 337-341
5. Романов В.Е., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщение 17. Синтез азотсодержащих производных дитерпенового алкалоида лаппаконитина // *Химия природных соединений*. – 2010. – № 4. – С. 499-502.
6. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Романов В.Е.; Элмурадов Б.Ж., Шахидятов Х.М., Толстиков Г.А. Синтез гибридных молекул, включающих фрагменты сесквитерпеновых лактонов и растительных алкалоидов // *Химия природных соединений*. – 2010. – № 6. – С. 747-751.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

7. Романов В.Е., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Химические трансформации дитерпеновых алкалоидов. Нитрование лаппаконитина // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии". – Новосибирск. – 2007. – С. 154.

8. Романов В.Е., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез новых производных N-дезацетиллаппаконитина // Тезисы докладов научной конференции "Органическая химия для медицины". – Черногоровка. – **2008**. – С. 213.
9. Romanov V.E., Shults E.E., Tolstikov G.A. N-Dezacyllappaconitine derivatives and their antiarrhythmic activity // Abstracts of the third international conference on chemical investigation and utilization of natural resources. – Ulaanbaatar. – Mongolia. – **2008**. – P. 123-125.
10. Romanov V.E., Shults E.E., Tolstikov G.A. Synthesis of New Lappaconitine Derivatives Containing Indolizine Framework // Book of abstracts of the 2nd Annual Russian-Korea Conference on "Current issues of natural products chemistry and biotechnology". 15-18 March. – Novosibirsk. – Russia. – **2010**. – P. 123.
11. Романов В.Е., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Реакция Хека в синтезе производных лаппаконитина, содержащих олефиновый заместитель // Тезисы докладов XIII Молодежной школы-конференции "Актуальные проблемы органической химии". – Новосибирск. – **2010**. – С. 159.