

На правах рукописи



Брусенцева Ольга Игоревна

**МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУРЫ ФУРАНОВЫХ ЛАБДАНОИДОВ ПОСРЕДСТВОМ
РЕАКЦИЙ, КАТАЛИЗИРУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЯМИ МЕДИ**

(02.00.03 – Органическая химия)

Автореферат

диссертация на соискание учёной
степени кандидата химических наук

Новосибирск – 2019

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

доктор химических наук
Сильников Владимир Николаевич
заведующий лабораторией органического синтеза, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (ИХБФМ СО РАН)
кандидат химических наук
Слынько Николай Мефодьевич старший научный сотрудник, ФГБУН ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (ИЦиГ СО РАН)

Ведущая организация:

Институт нефтехимии и катализа - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН), г. Уфа

Защита состоится «13» марта 2020 г. в 9.30 часов на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект Акад. Лаврентьева, 9.

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

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект Акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru. Автореферат разослан « » января 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день вторичные метаболиты растений рассматриваются в качестве перспективных соединений-лидеров для разработки новых лекарственных агентов. К числу таких соединений относятся дитерпеноиды лабданового ряда, проявляющие широкий спектр биологической активности (антибактериальная, противовирусная, противовоспалительная, противоопухолевая, кардиотоническая и др.). Работы по изучению синтетических трансформаций лабданоидов – солидагенона, хиспанона, хиспанолон, хедихенон, пинусолида, коронаринов А и Е, виллосина с введением кислородсодержащих функциональных групп или галогенов (брома, хлора) привели к созданию селективных противоопухолевых, противовоспалительных и анальгетических агентов. Доступным растительным фурановым лабданоидом является ламбертиановая [15,16-эпоксилабда-8(16),13,14-триен-18-овая] кислота. Выполненные синтетические трансформации ламбертиановой кислоты, ее изомера - фломизоиковой [15,16-эпоксилабда-8(9),13,14-триен-18-овой] кислоты и их метиловых эфиров позволили получить соединения с выраженным анальгетическим, нейротропным, антиоксидантным, гепатопротекторным, гемостимулирующим, цитотоксическим и противоопухолевым действием. Анализ литературы показывает, что значительная часть ценных синтетических производных получена путем введения азотсодержащего гетероциклического заместителя. При этом следует отметить, что число селективных методов модификации с введением азотсодержащих заместителей и одновременно с сохранением фуранового цикла в молекуле лабданоидов остается весьма ограниченным. В связи с этим, разработка каталитических методов модификации фурановых дитерпеноидов, с введением дополнительных азотсодержащих гетероциклических и гликозидных заместителей, а также получение макроциклических соединений является актуальным направлением и представляет большие перспективы в создании новых биологически активных веществ.

Степень разработанности темы. Исследование химических превращений фломизоиковой и ламбертиановой кислот с введением азотсодержащих гетероциклических заместителей (1,3,4-оксадиазолильных и 1,2,4-оксадиазолильных) в положение С-16 показали перспективность модифицированных фуранолабданоидов для получения селективных цитотоксических агентов. Модификация по кислотной функции с введением азотсодержащих фрагментов (амидов, пептидов) привела к получению перспективных анальгетических и цитотоксических агентов. Каталитические превращения фломизоиковой кислоты ограничены

реакцией окислительного кросс-сочетания с активированными алкенами (метилвинилкетон, винилфенилкетон, метилакрилат, фенилакрилат, N-замещенными амидами акриловой кислоты). Методы синтеза гликоконъюгатов фуранолабданоидов с 1,2,3-триазольным линкером или макрогетероциклических соединений с участием производных 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеновой кислоты ранее не изучались.

Цель диссертационного исследования: селективная модификация структуры фуранолабданоидов посредством медь(I)-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения моно-, диалкинилзамещенных производных 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриена к азидам моносахаридов и диазидам; синтез N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов фуранолабданоидов и соединений макроциклической структуры с встроенным фурановым циклом.

Научная новизна. Показано, что последовательное восстановление метил 16-формил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноата действием NaBH_4 и O-пропаргилирование полученного спирта приводит к метил 16-пропаргилоксиметил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноату. При взаимодействии указанного терпеноидного альдегида с пропаргиллом бромистым в присутствии активированной цинковой пыли в системе растворителей ТГФ–водный NH_4Cl образуются метил 16-[1'-гидроксипут-3'-ин-1'-ил]-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноаты в виде смеси 1'(R)- и 1'(S)-диастереомеров. Выявлено, что восстановительное аминирование метил 16-формил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноата действием гидрохлорида пропаргиламина в присутствии NaBH_4 приводит к метил 16-пропаргиламинометил-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триеноату. Реализованы неизвестные ранее превращения метилового эфира фломизоиковой кислоты. Восстановлением LiAlH_4 получен 18-гидрокси-15,16-эпоксилабда-8(9)13,14-триен, при действии SeO_2 - метиловый эфир 7(R)-гидроксифломизоиковой кислоты. O-пропаргилирование гидроксипроизводных приводит к образованию соответствующих 18-пропаргилокси- или 7-пропаргилоксипроизводных 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриена. Синтезированы пропаргилловый эфир и пропаргиламид фломизоиковой кислоты. Проведено исследование CuAAC-реакции новых алкиниллабданоидов с азидами перацилированных моносахаров: D-(+)-ксилозы, L-арабинозы, α -D-глюкозы, D-галактозы и метилового эфира D-глюкуроновой кислоты и реализованы рациональные пути получения N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов лабданоидов. Изучение свойств продукта этерификации фломизоиковой кислоты метил 1-дезоксид-2,3,4-три-O-ацетил-1-бром- α -D-глюкопиранураната продемонстрировало возможность его дальнейших селективных трансформаций с образованием 5',5''-бисгидразида 18-нор-4 β -(β -D-глюкопиранозидуронил)оксикарбонил]-16-[N-

глюкопиранозидуно-1,2,3-триазол-4-илметиламинометил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена. Предложен эффективный подход к синтезу метил 15,16-бис-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабда-8(9),13,14-триеноата, и на его основе получена группа бистриазолилсодержащих макрогетероциклических соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявленные закономерности превращений фломизоиковой кислоты по фурановому циклу и кислотной функции открывают новые возможности селективной модификации лабданового остова. Полученные новые экспериментальные данные по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов к азидам дополняют теоретические представления о реакционной способности функционализированных терпеноидных алкинов и бис-алкинов.

Разработаны оригинальные методики синтеза макрогетероциклических соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН и института медицины и психологии В. Зельмана первичного тестирования анальгетической активности и цитотоксичности производных фломизоиковой кислоты, содержащих гликозидные фрагменты в положениях C-18, C-7, C-16 в отношении опухолевых клеток человека выявлены перспективные для дальнейшего исследования анальгетики и цитотоксические агенты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и определения чистоты химических соединений: ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения и элементного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Новые функциональные производные фломизоиковой кислоты с пропаргиллоксиметильным, *O*-пропаргильным, пропаргиламинотетильным и пропаргиламидным заместителями.
- Способы синтеза гликозилированных триазолилзамещенных производных фуранолабданоидов.
- Синтез хиральных 1,2,3-триазолилсодержащих макроциклических соединений на основе Cu(I)-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения метил 15,16-бис(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабдатриеноата к диазидам.

- Методология синтеза дигидразида 18-глюкопиранозидуроно-16-[(метиламинометил)-N-глюкопиранозидуроно-1,2,3-триазолил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена.
- Анализ строения полученных веществ на основе данных ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов и масс-спектрометрии.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР, ИК-спектроскопии (в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), масс-спектрометрии.

Личный вклад соискателя. Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Автор внёс основной вклад в формирование общего направления исследования, в постановку конкретных задач работы, в планирование и проведение химических экспериментов, в описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 2 статьи в рецензируемых научных журналах, тезисы 5 докладов на российских и международных конференциях.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Школа-конференция «Современные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2015), Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), XI Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2019), V Международная конференция «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2019).

Структура диссертации. Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 50 схем, 17 рисунков, 7 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (228 наименований) и одного приложения. Диссертационная работа выполнена при поддержке грантов РНФ № 14-13-00822, РФФИ № 15-03-06546, № 18-03-01012, РФФИ и Правительства Новосибирской области № 17-43-543235.

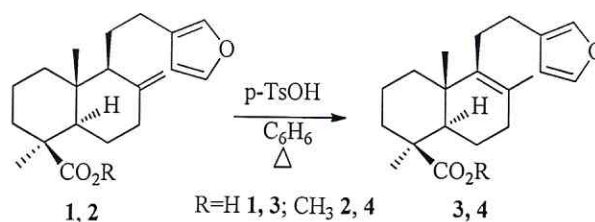
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во «Введении» обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Глава 1 «Литературный обзор» включает обобщение литературных данных по макроциклическим

дитерпеноидам, выделенным из растений, и их биологической активности; данных по методам полного синтеза макроциклических дитерпеноидов цембранового и латиранового ряда; данных о способах синтеза макроциклических производных стевиола, изостевиола, малеопимаровой и ламбертиановой кислот. В главе 2 “Обсуждение результатов” представлены результаты выполненного исследования и анализ строения новых веществ. Глава 3 “Экспериментальная часть” содержит методики синтеза производных фломизоиковой кислоты и условия проведения физико-химических исследований. Приложение содержит экспериментальные данные по биологической части.

Объектом исследования является фломизоиковая кислота **3**, изомер по положению двойной связи более доступного дитерпеноида – ламбертиановой кислоты **1** (схема 1). Фломизоиковая кислота **3** выделена в качестве вторичного метаболита Зопника клубненосного *Phlomis tuberosa*. Также она содержится в виде биозидов в лекарственных растениях *Phlomis younghusbandii* Mukerg и *Eremostachys glabra* Boiss. При изучении биологической активности фломизоиковой кислоты **3** найдено, что острая токсичность LD_{50} *in vivo* составляет 633 мг/кг; в дозе 10 мг/кг соединение **3** обладает анальгетической активностью в тесте химического раздражения на уровне препарата сравнения анальгина. Известно также, что дитерпеноид **3** в микромолярных концентрациях ингибирует фермент α -глюкозидазу ($IC_{50}=0.482\pm 0.019$ μ M).

Схема 1



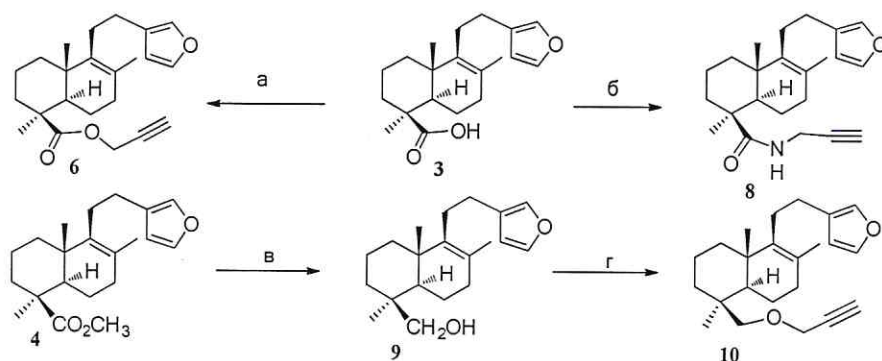
Ценная биологическая активность фломизоиковой кислоты и предложенные ранее в лаборатории практические способы получения 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриенов **3** и **4** из ламбертиановой кислоты **1** и ее метилового эфира **2** соответственно обусловили возможность выделения хиральных веществ **3** и **4** в группу соединений-лидеров.

1. СИНТЕЗ ПРОПАРГИЛОКСИ – И ПРОПАРГИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫХ 15,16-ЭПОКСИ-8(9),13(16),14-ЛАБДАТРИЕНА.

Дитерпеновые гликозиды – хорошо известный класс природных соединений, обладающий широким спектром биологической активности. В ряду лабдановых гликозидов описаны ингибиторы продукции NO, противогрибковые и цитотоксические агенты. Сахарный фрагмент в структуре гликозидов обеспечивает более высокую растворимость и улучшенные

абсорбционные и фармакологические свойства. Дополнительно, введение углеводных остатков способствует адресной доставке соединения и снижению уровня его токсичности. В этой связи представляет интерес получение гликозилированных производных фломизоиковой кислоты. Общие методы синтеза гликозидов, заключающиеся в гликозилировании с использованием гликозильных доноров, являются трудоемкими и ограничены набором возможных заместителей в исходных соединениях. В качестве одного из наиболее перспективных методов по получению гликозил-лабданоидных гибридов нами рассматривается Cu(I)-катализируемое 1,3-циклоприсоединение алкиниллабданоидов к азидам сахаров (CuAAC-реакция). Развитие указанного направления в настоящей главе представлено синтезом алкинильных производных фломизоиковой кислоты. Синтез алкинильных производных фломизоиковой кислоты **3** по кислотной группе представлен на схеме 2.

Схема 2

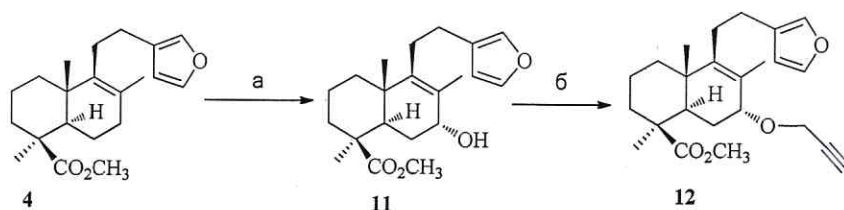


Реагенты и условия: а) $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ **5**, K_2CO_3 , ДМФА; б) 1. $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 ; 2. $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{NH}_2 \times \text{HCl}$ **7**, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; в) LiAlH_4 , ТГФ; г) $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ **5**, NaN , ДМФА.

Реакцией фломизоиковой кислоты **3** с пропаргилбромидом **5** в присутствии карбоната калия в ДМФА получен ее пропаргильный эфир **6** (выход 79%). Амид **8** получен с выходом 75% реакцией хлорангидрида фломизоиковой кислоты с гидрохлоридом пропаргиламина **7** в присутствии триэтиламина. Восстановление метилового эфира фломизоиковой кислоты **4** легко протекает при действии LiAlH_4 в ТГФ. В результате восстановления выделили 18-(оксиметил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен **9** с выходом 97%. В реакции *O*-пропаргилирования спирта **9** действием пропаргила бромистого **5** в присутствии NaN в ДМФА получили алкиниллабдатриеновое производное **10**.

Синтез метил-7 α -(пропаргилокси)лабдатриеноата **11** осуществлен согласно схеме 3.

Схема 3

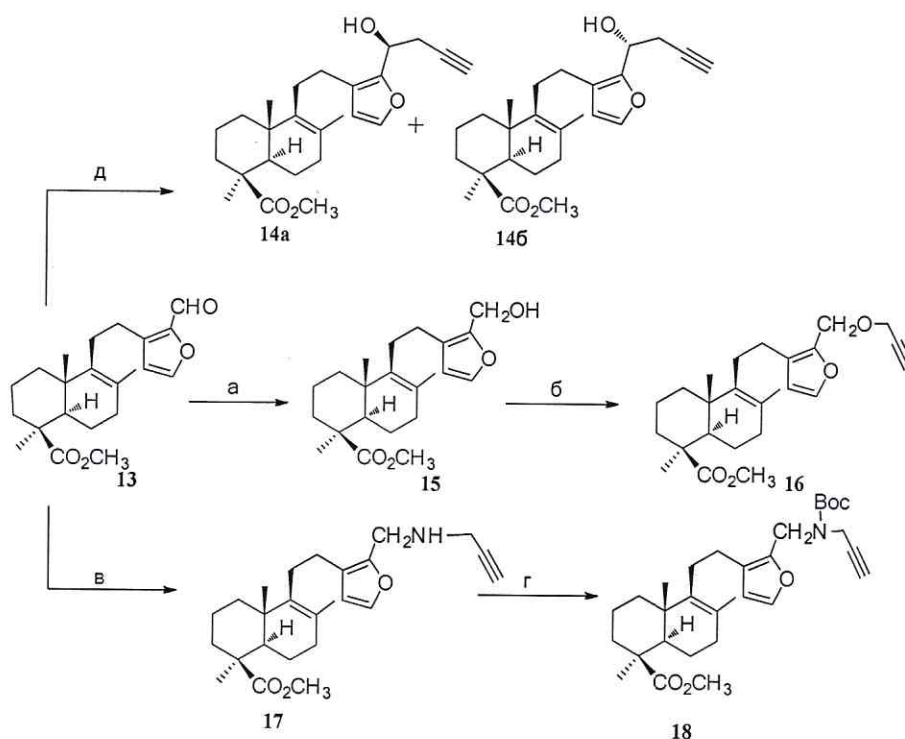


Реагенты и условия: а) SeO_2 , диоксан; б) $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ **5**, NaH , ДМФА.

Аллильным окислением метилового эфира фломизоиковой кислоты **4** диоксидом селена (IV) в диоксане получали 7α-гидрокси-производное **11** и далее вводили его в реакцию с пропаргилом бромистым **5** в ДМФА в присутствии гидрида натрия (выход 55%).

В качестве исходного соединения для получения алкинов по фурановому циклу использовали метил 16-формиллабдатриеноат **13**, который получали формилированием фуранолабданоида **4** по Вильсмайеру-Хааку.

Схема 4



Реагенты и условия: а) NaBH_4 , MeOH; б) $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ **5**, NaH , CH_3CN ; в) 1. $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \times \text{HCl}$ **7**, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; 2. NaBH_4 , MeOH; г) $(\text{Boc})_2\text{O}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , ткомн., 24 ч; д) $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ **5**, Zn , NH_4Cl , ТГФ.

Взаимодействие альдегида **13** с пропаргилом бромистым **5** в присутствии активированной цинковой пыли в системе растворителей ТГФ – водн. NH_4Cl протекало с образованием трудноразделимой смеси 1'(R)- и 1'(S)-диастереомеров (соотношение ~1:1) дитерпеноидных

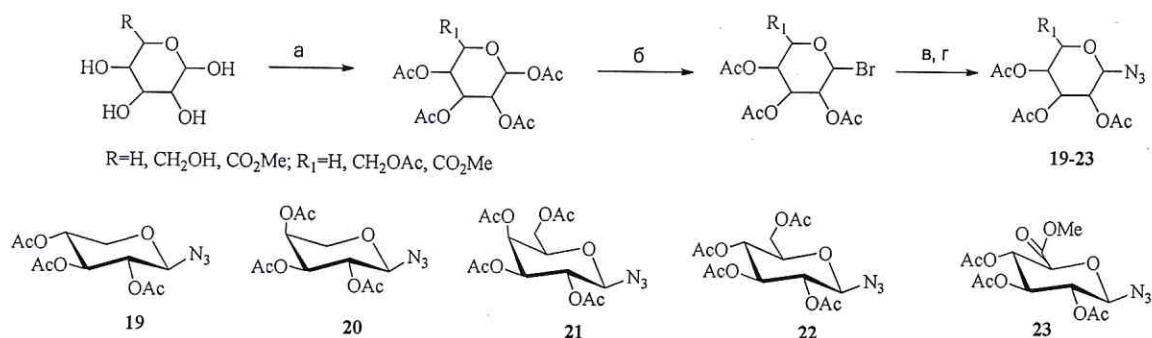
гомопропаргильных спиртов **14a,б** (выход 66%) (схема 4). Синтез 16-пропаргилфлормизоикатов производного **16** включал последовательное восстановление метил-16-формилфлормизоиката **13**, действием боргидрида натрия до соответствующего терпеноидного спирта **15** и взаимодействие последнего с пропаргилбромидом **5** в ацетонитриле. Выход соединения **16** составил 48%. Синтез пропаргиламинометильных производных **17**, **18** включал восстановительное аминирование метил 16-формилфлормизоиката **13**, которое протекало по следующей последовательности: обработка гидрохлорида пропаргиламина **7** триэтиламином, взаимодействие образующегося пропаргиламина с терпеновым альдегидом и последующее восстановление имина боргидридом натрия в метаноле. Соединение **17** выделили с выходом 80%. Введение *трет*-бутоксикарбонильной (Вос) группы в метил(пропаргиламинометил)лабдатриеноат **17** проводили реакцией с (Вос)₂O в хлористом метиле в присутствии триэтиламина, выход карбамата **18** практически количественный.

2. СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНЫХ ГЛИКОЗИДОВ ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТЫ.

В настоящей части работы осуществлен синтез оригинальной серии гликозилированных триазилизамещенных фуранолабданоидов CuAAC-реакцией гликозилазидов с алкинильными производными флормизоиковой кислоты.

Азиды **19–23** получали из *D*-(+)-ксилозы, *L*-арабинозы, α -*D*-глюкозы, *D*-галактозы и *D*-глюкуронолактона соответственно, путём исчерпывающего ацетилирования, взаимодействия ацетатов с HBr в уксусной кислоте и реакции бромпроизводных с азидом натрия (схема 5). Физико-химические характеристики гликозилазидов **19–23** соответствуют описанным в литературе.

Схема 5

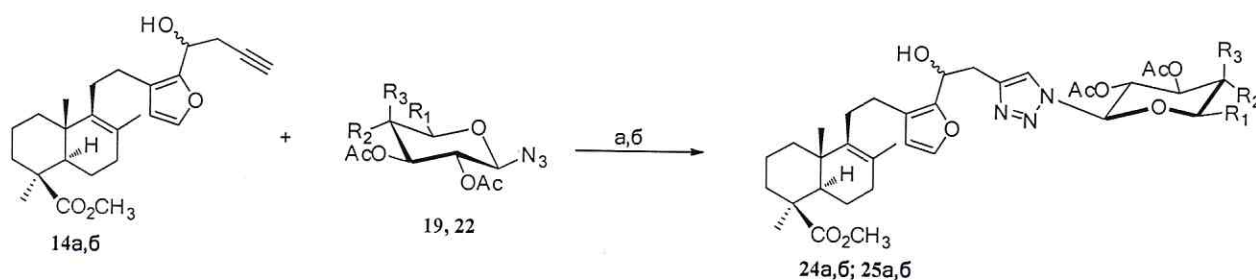


Реагенты и условия: а) Ac₂O, пиридин; б) HBr насыщенная CH₃CO₂H; в) для **19–20** NaN₃ в водн. ацетоне; г) для **21–23** NaN₃, ТБАБ, NaHCO₃ водн., CH₂Cl₂.

Реакцию стереоизомерных метил пропаргилметиллабдатриеноатов **14a,б** с 2,3,4-три-*O*-ацетил- β -*D*-ксилопиринозилазидом **19** проводили в ацетонитриле в присутствии

диизопропилэтиламина и каталитического количества CuI в течение 24 ч при комнатной температуре. В результате реакции выделили смесь метил 2-(1*R*)- и 2-(1*S*)-гидрокси-[(2,3,5-три-*O*-ацетил- β -*D*-ксилопиранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]этиллабдатриеноатов **24a,b** с выходом 40%. При проведении реакции производных лабданоида **14a,b** с азидом **19** в присутствии каталитического количества $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия в водном хлористом метиле при нагревании до 40°C выход продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения **24a,b** составил 65%. При взаимодействии гомопропаргильных спиртов **14a,b** с 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-галактопиранозилазидом **22** в условиях катализа $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия выделили соединения **25a,b** (схема 6).

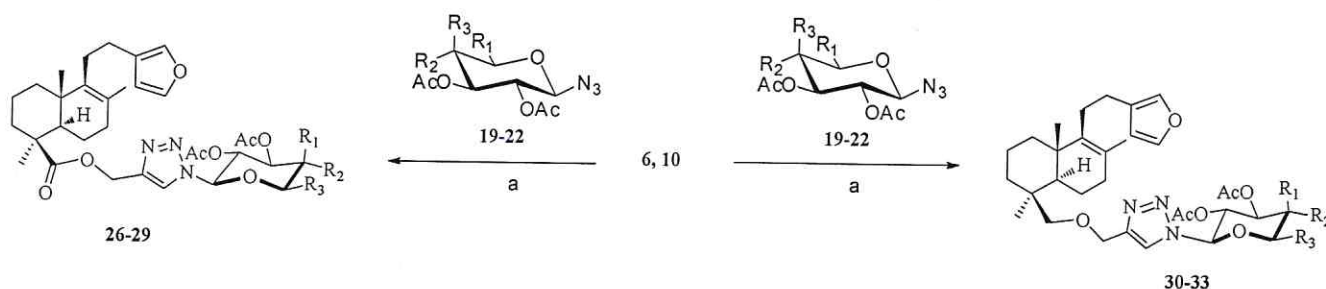
Схема 6



Реагенты и условия: а) CuI , ДИПЕА, CH_3CN , 24 ч, выход **24a,b** 40%; б) $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, AscNa , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C, 24 ч, выход **24a,b** (65%); **25a,b** (38%).

Для последующего проведения реакции 1,3-диполярного присоединения алкиниллабданоидов с гликозилазидами были выбраны условия «б». Реакцию пропаргильного эфира фломизоиквой кислоты **6** с гликозилазидами **19–22** проводили при нагревании эквимольных количеств реагентов в водном хлористом метиле (1:10 по объёму) в присутствии 0.20 экв. пентагидрата сульфата меди (II) и 1 экв. аскорбата натрия; *N*-гликозил-1,2,3-триазолы **26–29** выделили с выходами 78–85% (схема 7). В аналогичных условиях проводили взаимодействие алкиниллабдатриена **10** с азидами сахаров **19–22** с получением гликозилированных триазолилзамещенных фуранолабданоидов **30–33** с выходами 65–74%.

Схема 7

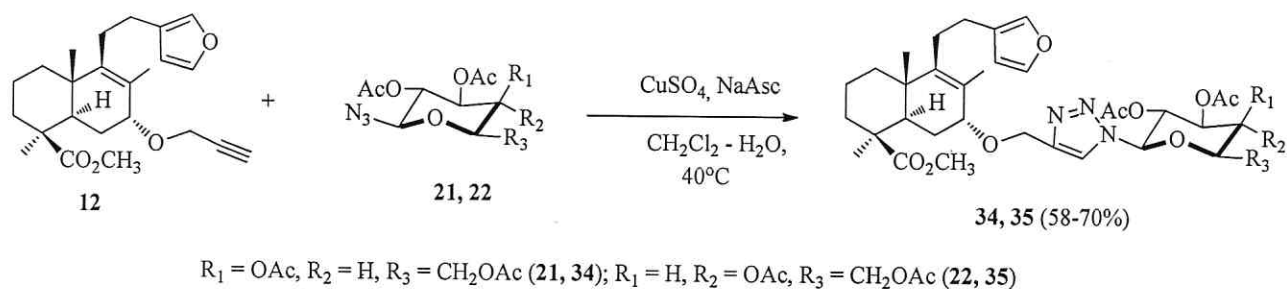


Реагенты и условия: а) $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, AscNa , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C, 24 ч.

Для соединений **24a,б** и **25a,б** наблюдается двойные сигналы протонов фуранового цикла, H^{14} (6.22, 6.23 м.д и 6.23, 6.24 м.д.) и H^{15} (7.26, 7.29 м.д. и 7.27, 7.29 м.д.), сигналы протонов триазольного цикла $H^{5'}$ (7.39, 7.49 м.д. и 7.57, 7.60 м.д.), сигналы протона при атоме углерода, у которого происходит рацемизация (4.93, 5.00 м.д. и 4.97, 5.04 м.д.) соответственно. Следует отметить, что пропаргильные производные по 18-ому положению **6** и **10** характеризуются высокой активностью в CuAAC-реакции с гликозиламидами.

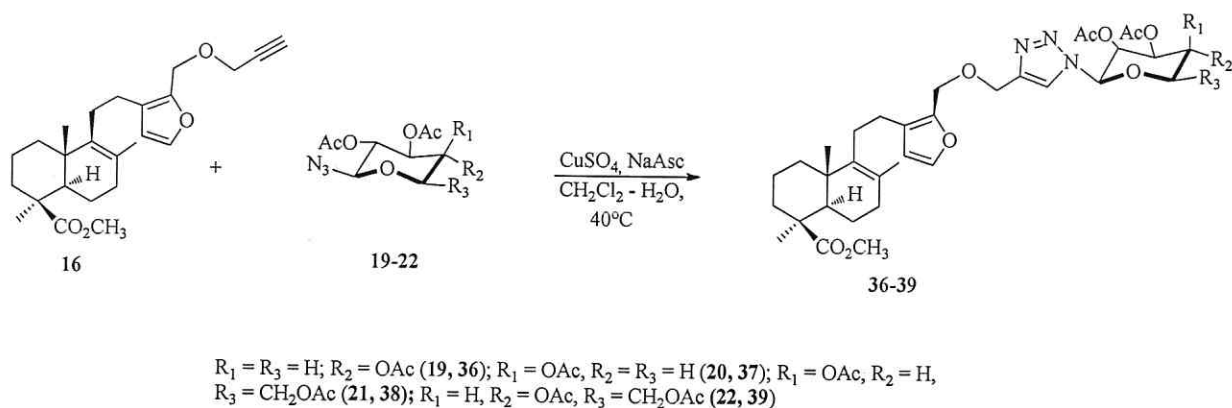
В синтезе N-гликозил-1,2,3-триазольных производных флормизоиновой кислоты по терпеновому скелету проводили взаимодействие метил 7- α -(пропаргилокси)лабдатриена **12** с гликозиламидами **21-22** в выше приведенных условиях. Выход продуктов **34-35** составил 58-70% (схема 8)

Схема 8



Взаимодействие метил-16-(пропаргилосиметил)лабдатриеноата **16** с гликозиламидами **19-22** (40°C, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и AscNa , 10 ч) приводит к образованию N-гликозил-1,2,3-триазолов **36-39**, выделенных с выходами 50-63%. (схема 9)

Схема 9



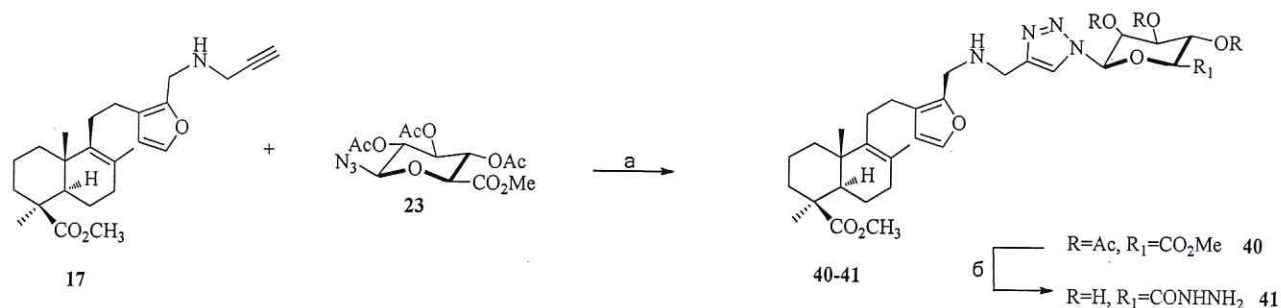
В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **24a,б**, **25a,б**, **26-39** присутствует характерный набор сигналов фуранолабданового фрагмента и ацетоксигликозильного заместителя. В спектрах ЯМР ^1H в слабой области поля наблюдается характерный синглетный сигнал протона 1,2,3-триазольного цикла (δ 7.49-8.07 м.д.). Атомам углерода указанного гетероцикла в спектрах ЯМР

^{13}C соответствуют сигналы при δ 119.96-121.51 м.д. (дублет атома С-5' в спектрах, записанных в режиме JMOD) и δ 144.69-146.32 м.д. (синглет атома С-4'). Эти данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов в результате CuAAC реакции.

β -Конфигурация фрагмента моносахарида в соединениях **24а,б**, **25а,б**, **26-39** после реакции осталась неизменной в структуре конъюгатов, константа спин-спинового взаимодействия сигнала атома водорода аномерного центра при С-1 равна 8.1-9.3 Гц, что характерно для *транс*-положения заместителей при атомах углерода С-1 и С-2.

В результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения метил 16-(пропаргиламинметил)лабдатриеноата **17** к метил-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-азидо- β -*D*-глюкопирануранату **23** в присутствии CuI, ДИПЕА в безводном CH_3CN при комнатной температуре выделили *N*-глюкуронозид-1,2,3-триазол **40** с выходом 55%. *O*-Деацилирование сахарного фрагмента проводили обработкой соединения **40** избытком гидразин гидрата в смеси метанол-хлороформ (3:1, 20°C, 10 ч). В результате получили гидразид **41** с выходом 80% (схема 10).

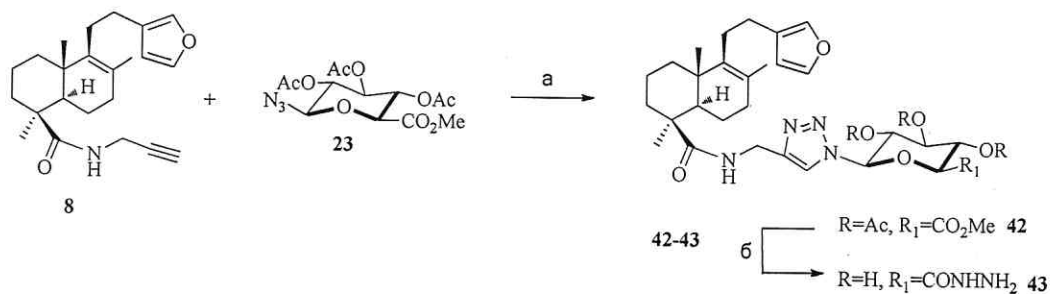
Схема 10



Реагенты и условия: а) CuI, ДИПЕА, CH_3CN , 10 ч; б) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \times \text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$.

Выше приведенная последовательность превращений также выполнена с пропаргиламидом фломизоиквой кислоты **8**, выход продукта реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения **42** составил 60% (схема 11).

Схема 11



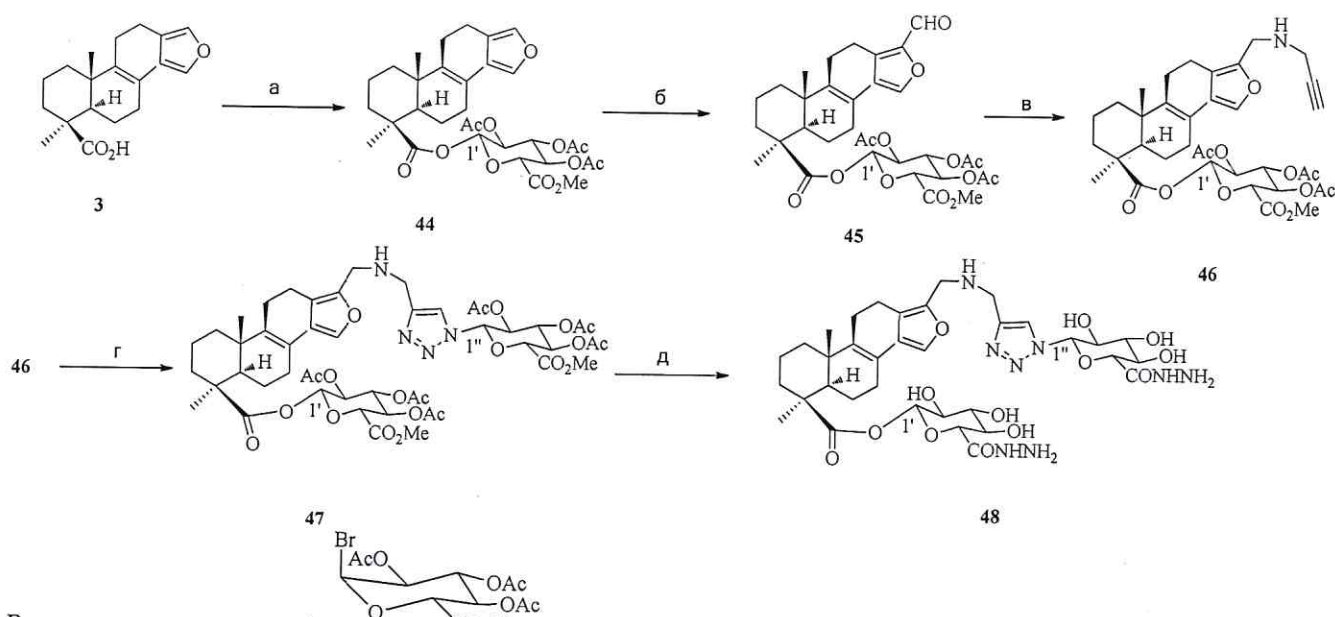
Реагенты и условия: а) CuI, ДИПЕА, CH_3CN , 10 ч; б) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \times \text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$.

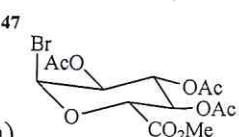
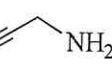
Таким образом, на основе Cu-катализируемой реакции циклоприсоединения азидов сахаров к алкинилзамещенным производным 8(9),13,14-лабдатриена предложена удобная методология синтеза N-гликозил-1,2,3-триазольных конъюгатов лабданоидов.

3. СИНТЕЗ ДИГИДРАЗИДА 18-НОР-4-β-[(ГЛЮКОПИРАНОЗИДУРОНИЛ)ОКСИКАРБОНИЛ]-16-(N-ГЛЮКОПИРАНОЗИДУРОНО-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-ИЛ-МЕТИЛАМИНОМЕТИЛ)-15,16-ЭПОКСИ-8(9),13(16),14-ЛАБДАТРИЕНА.

В развитии вышеприведенных исследований по синтезу триазилилзамещенных фуранолабданоидов с остатком моносахарида разработана методика синтеза дигидразида 18-нор-4-β-[(глюкопиранозидуронил)оксикарбонил]-16-(N-глюкуронозидуроно-1,2,3-триазол-4-ил-метиламинометил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена. Выбор глюкуроновой кислоты обусловлен наличием в ее структуре карбоксильной группы, позволяющей проводить селективные превращения по сахарному фрагменту, что является необходимым условием в проведении дальнейших направленных модификаций, включая синтез макрогетероциклических соединений, гликополимеров и супрамолекулярных наноструктур на их основе. В синтезе целевого соединения использовали пошаговую стратегию, заключающуюся в получении гликозида фломизоиковой кислоты по карбоксильной функции, введение фрагмента N-глюкуронозид-1,2,3-триазола в фурановый цикл и получение дигидразида (схема 12).

Схема 12



Реагенты и условия: а) , Cs₂CO₃, ТБАБ, CH₂Cl₂; б) 1. POCl₃, ДМФА, t комн., 48 ч; 2. AcONa; в) 1. ·HCl 7, NEt₃, CH₂Cl₂; 2. MgSO₄, 45, tкомн., 24 ч; 3. NaBH₄, MeOH, tкомн., 10 ч; г) 23, CuI, ДИПЕА, CH₃CN, в атмосфере аргона, 10 ч; д) NH₂NH₂·H₂O, MeOH-CHCl₃, 24 ч.

На первой стадии синтеза дигидразида 18-нор-4- β -[(глокопиранозидуронил)оксикарбонил]-16-(N-глокопиранозидуроно-1,2,3-триазол-4-ил-метиламинометил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена **48** проводили взаимодействие фломизоиквой кислоты **3** с метил-1-дезоксид-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-бром- α -*D*-глокопирануранонатом в хлористом метиле в присутствии карбоната цезия и тетрабутиламмоний бромида. Выход 4 β -глюкуронозида **44** составил 75%. Конфигурация аномерного центра введенного гликозидного фрагмента следует из данных спектра ЯМР ^1H . Протон при атоме C-1' представлен дублетом при δ 5.71 м.д. с КССВ, равной 8.1 Гц, что указывает на β -гликозидную связь. Формилированием фуранолабданоида **44** по *Вильсмайеру-Хааку* получали 16-формиллабдатриен **45** (выход 80%). Реакция восстановительного аминирования **45** пропаргиламином **7** (обработка гидрохлорида пропаргиламина триэтиламинам и восстановление промежуточного имина действием NaBH_4) протекала с образованием 18-нор-[4 β -2,3,4-три-*O*-ацетил-(β -*D*-глокопиранозидуронил)оксикарбонил]-16-(пропаргиламинометил)-15,16-эпоксилабдатриена **46** (выход 45%). Реакция алкина **45** с метил 1-дезоксид-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-азидо- β -*D*-глокопирануранонатом **23** в присутствии CuI и *N,N*-диизопропилэтиламина в ацетонитриле при комнатной температуре протекала с образованием бисглюкуронозида метил-1,2,3-триазоло-лабдатриеноата **47** с выходом 30%. Обработкой бисглюкуронозида **47** гидразингидратом в метаноле получали дигидразид **48** с количественным выходом.

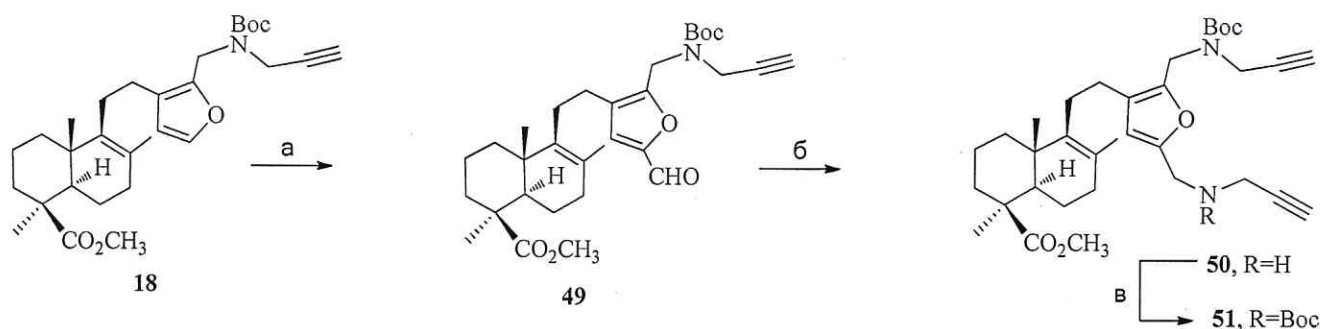
4. СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ПОЛИАЗОМАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ.

В настоящей части работы выполнен синтез макроциклических производных метилового эфира фломизоиквой кислоты по атомам углерода C-15 и C-16 с бис(метиламинометилтриазол)-метиленовым или бис(метиламинометилтриазол)-оксаметиленовым линкерами. Предполагается, что 1,2,3-триазольный цикл, характеризующийся значительным дипольным моментом и наличием двух атомов азота, способных выступать в качестве акцептора протона, позволит получить производные изучаемого метиллабдатриена с новыми ценными свойствами как за счет действия его как фармакофорной группы, так и участия в процессах мембранного транспорта.

Синтез целевых соединений выполнен с использованием конвергентной стратегии, включающей получение диазидов [1,5-диазопентана, 1,6-диазогексана, 1,10-диазодекана, 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана и 1,2-бис-(2-азидоэтокси)этана], метил-15,16-бис(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабдатриеноата и их Cu(I) -катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Синтез диалкина **51** включал формилирование метил-16-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабдатриеноата **18** по Вильсмайеру-Хааку. В результате реакции получали 15-формилпроизводное **49** с выходом 66%. Восстановительное аминирование последнего включало обработку гидрохлорида пропаргиламина **7** триэтиламином, взаимодействие пропаргиламина гидрохлорида с альдегидом **49** в присутствии триэтиламина и последующее восстановление образующегося имина боргидридом натрия в метаноле. Выход соединения **50** составил 75%. Взаимодействие метил 15-(пропаргиламинометил)лабдатриена **50** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом выполнено в хлористом метиле в присутствии триэтиламина (выход **51** 91%).

Схема 13

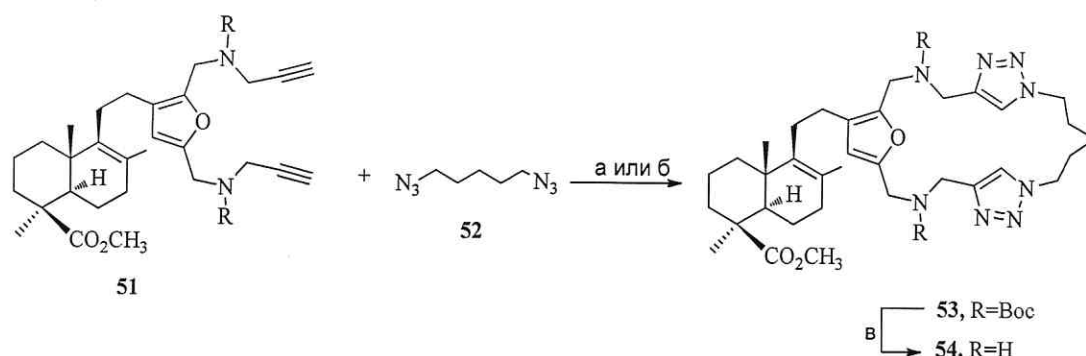


Реагенты и условия: а) POCl_3 , ДМФА, AcONa , 20°C , 48 ч; б) 1. $\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2 \times \text{HCl}$ **7**, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; 2. MgSO_4 , **49**, $t_{\text{комн.}}$, 24 ч; 3. NaBH_4 , MeOH , $t_{\text{комн.}}$, 10 ч; в) $(\text{Boc})_2\text{O}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , потом при $t_{\text{комн.}}$ 24 ч.

Реакцию метил 15,16-бис(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(проп-2-ин-1-ил)аминометил)-15,16-эпоксилабдатриеноата **51** с 1,5-дiazидопентаном **52** проводили в присутствии CuI и диизопропилэтиламина в ацетонитриле в условиях сильного разбавления (0.01 М раствор соединения **51**) при комнатной температуре (схема 14). Диазид **52** добавляли в реакционную смесь порциями по 0.1 экв. с интервалом 10 ч с последующим перемешиванием до полной конверсии диалкина **51**, общее время реакции 90 ч. Из реакционной смеси колоночной хроматографией на силикагеле выделили макроциклическое соединение **53** с выходом 46%. При проведении реакции диалкина **51** с 1,5-дiazидопентаном **52** в среде хлористый метилен-вода (0.01 М раствор соединения **51**) в присутствии медного купороса и аскорбата натрия при 40°C , используя аналогичное ступенчатое добавление диазида и последующее выделение колоночной хроматографией, выход макроциклического соединения **53** составил 54%. *Трет*-

бутилкарбоксылную защиту удаляли действием трифторуксусной кислоты, в результате получали соединение **54** с выходом 67% после колоночной хроматографии.

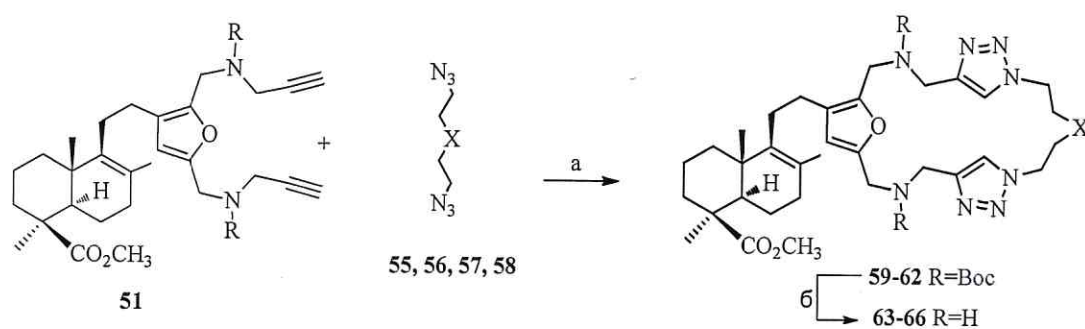
Схема 14



Реагенты и условия: а) CuI, ДИПЕА, CH₃CN, ткомн, 90 ч; б) CuSO₄×5H₂O, АссNa, CH₂Cl₂-H₂O, 40°C, 90 ч; в) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, ткомн., 1 ч.

Реакцией диалкина **51** с 1,6-диазидогексаном **55** в описанных условиях (CuSO₄×5H₂O, аскорбат натрия, CH₂Cl₂-H₂O (20:1), 0.01 М раствор **51**, 40°C и 90 ч) получили макроциклическое соединение (бистриазол) **59** с выходом 67% (схема 15).

Схема 15



X=(CH₂)₂ (55, 59, 63); O (56, 60, 64); X=(CH₂)₂O(CH₂)₂ (57, 61, 65), (CH₂)₆ (58, 62, 66)

Реагенты и условия: а) CuSO₄×5H₂O, АссNa, CH₂Cl₂-H₂O, 40°C, 90 ч; б) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, ткомн., 1 ч.

Практически аналогичные результаты получены в реакциях диацетилена **51** с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном **57** и 1,10-диазидодеканом **58**; бистриазолы **61** и **62** после колоночной хроматографии выделены с выходом 60-63%. Реакция Cu(I)-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана **56** к метилдипропаргиламинометилламбертианату **51** протекала с образованием макроциклического соединения **60** с меньшим выходом (46%) (схема 15).

Обработкой трифторуксусной кислотой карбаматов **59-62** получали соответствующие макрогетероциклы **63-66** (выход 72-98%).

Строение макроциклических соединений подтверждается спектральными данными. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений соответствовали структуре и содержали набор характеристичных сигналов лабданового остова и соответствующего заместителя. Циклодимеры (с 4 триазольными циклами) или циклотримеры (с шестью триазольными циклами) в этих реакциях не выделяли.

5. ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (**54**) И (**66**) С ИОНОМ ЦИНКА (II).

В настоящее время 1,2,3-триазольный цикл, обладающий свойством N-донорного лиганда, рассматривается в качестве перспективного комплексанта различных ионов металлов, в частности ионов Zn(II) . В этой связи нами, на примере соединений **54** и **66**, проведено изучение способности полученных макроциклических соединений образовывать комплексы с ионом цинка (II). Указанное исследование выполнено с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии с использованием метода молярных отношений (molar ratios). ЯМР-титрование соединения **66** проводили в 0.008 М растворе DMSO-D_6 с добавлением $\text{Zn(ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ по 0.1 экв. в диапазоне 0.1-0.6 экв. и по 0.2 экв. в диапазоне 0.6-2.4 экв. при температуре 64°C . При проведении титрования при температуре ниже 64°C наблюдалось заметное уширение сигналов протонов в спектре ЯМР ^1H , приводящее к увеличению погрешности определения их химического сдвига и как следствие, определения константы устойчивости исследуемых комплексов. Из результатов титрования следует, что в растворе образуется комплекс состава $2(\text{66}) \times \text{Zn}$ (перегиб после добавления 0.5 экв. металла) и комплекс состава $(\text{66}) \times \text{Zn}$ (перегиб в области 1.0 экв. металла в кривой титрования протонов $\text{CH}_2\text{-4}$ и $\text{CH}_2\text{-9}$) (рис. 1а). С помощью программы EQNMR было определено значение константы устойчивости комплекса состава $2(\text{66}) \times \text{Zn}$ $\log K = 1.71 \pm 0.23$. Наиболее заметный слабopольный сдвиг сигналов наблюдался для протонов фуранового и триазольных циклов и для соседних с триазолом метиленовых групп на $\Delta\delta$ 0.023-0.028 м.д. (относительно химического сдвига сигналов соответствующих протонов после добавления 0.5 экв. $\text{Zn(ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, рис. 1б). Данные изменения положения сигналов протонов в спектрах ^1H ЯМР исследуемого соединения указывают, что за связывание иона цинка Zn^{+2} отвечают фурановый цикл и атомы азота N-3 1,2,3-триазольных циклов. Отсутствие координации по аминогруппам следует из менее выраженного изменения химических сдвигов протонов метиленовых групп $\text{CH}_2\text{-4}$ и $\text{CH}_2\text{-9}$, соседних к фурановому циклу ($\Delta\delta$ 0.012-0.016 м.д.). Можно предположить, что в комплексе состава $2(\text{66}) \times \text{Zn}$ катион цинка, в каждой

молекуле двух лигандов, координирован с двумя атомами азота 1,2,3-триазольного цикла и по фурановому циклу. По мере увеличения соотношения металл/лиганд, при проведении титрования, в растворе, возможно, превалирует комплекс состава $(66) \times Zn$, в котором оставшиеся координационные вакансии металла могут быть заняты молекулами воды.

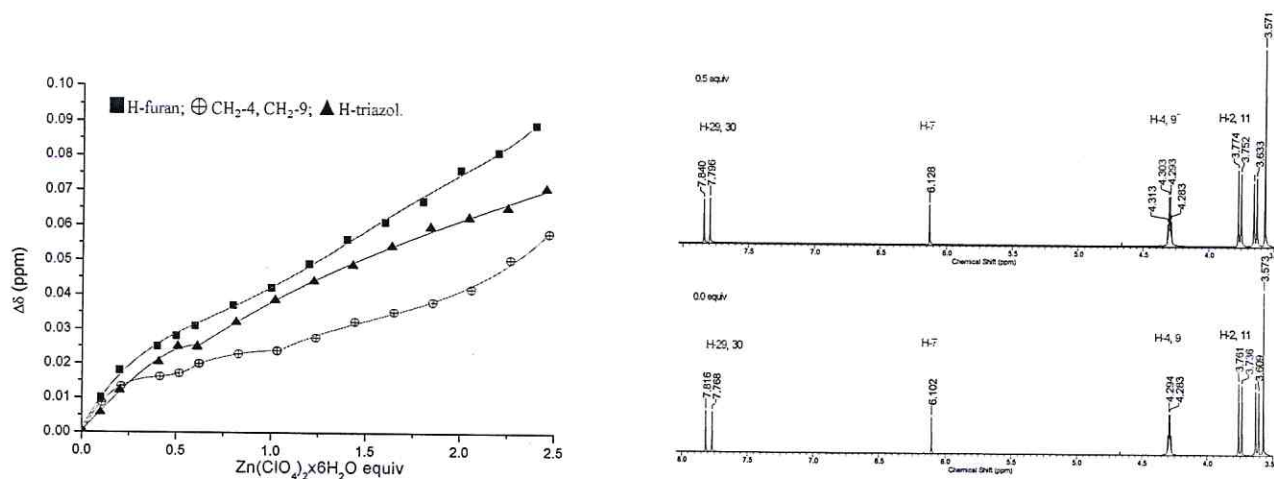


Рисунок 1а. Изменения значений химических сдвигов протонов H-7, H-29, H-30 и CH₂-4, CH₂-9 в спектре ЯМР ¹H соединения **66** при добавлении Zn(ClO₄)₂·6H₂O (400 МГц, 64°C, ДМСО-D₆). Рисунок 1б. Фрагмент спектра ЯМР ¹H соединения **66** в отсутствии добавления и после добавления 0.5 экв. Zn(ClO₄)₂·6H₂O (400 МГц, 64°C, ДМСО-D₆).

ЯМР-Титрование соединения **54** проводили в 0.012 М растворе ДМСО-D₆ с добавлением Zn(ClO₄)₂·6H₂O по 0.1 экв. в диапазоне 0.1-0.8 экв. и по 0.2 экв. в диапазоне 0.8-2.0 экв. при температуре 64°C. Из результатов титрования следует, что в растворе образуется комплекс состава 2(**54**)×Zn (перегиб в области 0.5 экв. металла) и комплекс состава (**54**)×Zn (перегиб в области 1.0 экв. металла) (рис. 2а). С помощью программы EQNMR рассчитали значение константы устойчивости комплекса состава 2(**54**)×Zn $\log K = 2.39 \pm 0.15$.

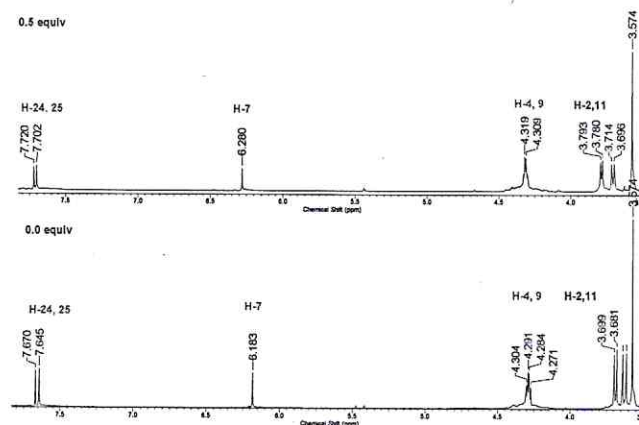
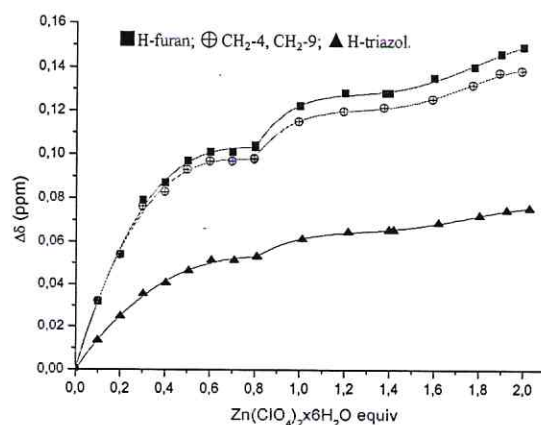


Рисунок 2а. Изменения значений химических сдвигов протонов Н-7, Н-24, Н-25 и СН₂-4, СН₂-9 в спектре ЯМР ¹Н соединения **54** при добавлении Zn(ClO₄)₂·6H₂O (400 МГц, 64°С, ДМСО-D₆).

Рисунок 2б. Фрагмент спектра ЯМР ¹Н соединения **54** в отсутствии и после добавления 0.5 экв. Zn(ClO₄)₂·6H₂O (400 МГц, 64°С, ДМСО-D₆).

Наиболее заметный слабопольный сдвиг сигналов наблюдался для протонов метиленовых групп, расположенных между аминогруппами и фурановым циклом. Разница химических сдвигов составила $\Delta\delta$ 0.073-0.099 м.д. (относительно химического сдвига сигналов соответствующих протонов при добавление 0.5 экв. Zn(ClO₄)₂·6H₂O, рис. 2а). Полученные данные свидетельствуют, что за связывание иона цинка Zn⁺² отвечают фурановый цикл и атомы азота вторичных аминогрупп; в комплексе состава 2(**54**)·Zn металл координирован с двумя атомами азота и фурановым циклом в каждой молекуле двух лигандов.

Как видно, координационные свойства лабданоидных макроциклических соединений **54** и **66** зависят от размера полости.

6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Цитотоксические свойства 21-ого нового производного фломизоиковой кислоты и анальгетическая активность ее гликозидов (3 соединения) изучались сотрудниками Института медицины и психологии В. Зельмана, д.м.н., под руководством директора, д.м.н. проф., член. корр. РАН А.Г. Покровского и в ЛФИ НИОХ СО РАН под руководством д.б.н, проф. Т.Г. Толстиковой. Показано, что введение гликозидного фрагмента позволяет сохранить анальгетическую активность фломизоиковой кислоты на модели химического раздражения. Так, активность лабданоидного глюкуронида **40** в дозе 2.5 мг/кг сравнима с эффектом

нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака натрия, взятого в дозе 10 мг/кг. Это же соединение, а также гликозид **42** обладают анальгетической активностью на модели термического раздражения. Полученные данные позволяют провести дальнейшие биологические исследования по изучению селективности и механизма анальгетического действия соединений.

По результатам изучения цитотоксических свойств соединений установлено, что N-гликозил-1,2,3-триазольные конъюгаты лабданоидов проявили, в основном, умеренное ингибирующее действие на жизнеспособность опухолевых клеток человека. При этом показано значительное влияние строения сахарного фрагмента на цитотоксичность и селективность действия в отношении некоторых злокачественных клеток. В ряду макроциклических производных фломизоиковой кислоты можно выделить соединение **66**, ингибирующее жизнеспособность опухолевых клеток моноцитов человека (MT-4) и рака молочной железы (MDA-MB-231) в микромолярных концентрациях на уровне доксорубина. Указанное соединение **66** также обладает значительной селективной цитотоксичностью в отношении клеток глиобластомы T-98G; в четыре раза превышает действие препарата ломустина, рекомендованного для применения в терапии глиобластомы. На других глиобластомных клетках U-87MG и SNB-19 ингибирование отмечалось в концентрации в два раза меньшей или сравнимой. Указанное соединение перспективно для дальнейшего изучения противоопухолевой активности.

ВЫВОДЫ

1. Предложены рациональные методы синтеза терминальных алкинов лабданового ряда: 7 α -пропинилокси-, 16-пропинилоксиметил, 16-пропиниламинметил-, 16-(1'-гидрокс)бутинил-, 18-алкинилокси-, а также 18-нор-4 β -(пропинилоксикарбонил)- и 18-нор-4 β -(пропинилкарбамоил)-15,16-эпоксилабда-8(9),13,14-триенов.

2. Осуществлен региоселективный синтез гликоконъюгатов фуранолабданоидов, содержащих N-гликозил-1,2,3-триазольные заместители в положениях C-7, C-16 или C-18, который заключается в реакции алкинилпроизводных лабдотриенов с азидами перацилированных моносахаридов: глюкозы, галактозы, арабинозы, ксилозы и глюкуроновой кислоты реакции посредством медь(I) – катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

3. Разработан удобный подход к синтезу 5',5''-бисгидразида 18-нор-4 β -(β -D-глюкопиранозидуронил)оксикарбонил]-16-[N-глюкопиранозидуроно-1,2,3-триазол-4-

илметиламинометил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриена. Показано, что формилирование продукта реакции фломизоиковой кислоты с метил-1-дезоксид-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-бром- α -*D*-глюкопирануранатом протекает селективно по положению С-16 фуранолабданоида.

4. Последовательностью селективных реакций формилирования, восстановительного аминирования, введения защитных групп и медь (I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения метил 15,16-бис[N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(пропаргиламинометил)]-15,16-эпоксилабдатриеноата к диазидам синтезированы бис-триазолилсодержащие макрогетероциклические соединения. Состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде. Для некоторых макроциклических соединений обнаружена способность связывания с ионами цинка (II).

5. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН установлена анальгетическая активность производных N-триазолил гликозидов С-16, С-18-производных фломизоиковой кислоты в тестах химического и термического раздражения. В результате первичного тестирования *in vitro* на базе Института медицины и психологии В. Зельмана выявлены селективные и перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека в ряду макроциклических производных.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНЫ В СЛЕДУЮЩИХ СООБЩЕНИЯХ:

1. Кременко (Брусенцева) О.И., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXXVI. Синтез гликоконъюгатов фуранолабданоидов с 1,2,3-триазольным линкером // *Журнал органической химии*. – 2017. – Т. 53. – Вып. 1. – С. 42-52.

2. Brusentzeva O.I., Kharitonov Y.V., Fadeev D.S., Shults E.E. Synthesis and spectroscopic studies of furan-bridged polyazamacrocycles through 15,16-bis((prop-2-ynylamino)methyl)labdatriene transformations // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. DOI: 10.1007/s10847-019-00965-z.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ НА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ:

3. Kremenko (Брусенцева) O.I., Kharitonov Y.V., Shults E.E. Synthesis of Glycosyl Triazole Derivatives of Diterpenoid Phlomisioic Acid // Book of Abstr. Of the Siberian Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry" 20-26 March 2015. Sheregesh. P. 57. – устный доклад

4. E.E. Shults, M.A. Timoshenko, O.I. Kremenko, Y.V. Kharitonov. Biologically active

heterocyclic compounds on the base of selective chemical transformations of plant diterpenoids // Fourth International Conference on Chemical Investigation and Utilization of Natural Resources-2016, Institute of Chemistry and Chemical Technology. 8-10 July 2016. Mongolian Academy of Sciences. P.45. – стендовый доклад

5. E.E. Shults, Y.V. Kharitonov, A.V. Lipeeva, S.S. Patrushev, O.I. Kremenko, I.I. Romanov, M.A. Timoshenko. Biologically active heterocyclic compounds on the base of selective catalytic transformations of plant diterpenoids, sesquiterpene lactones and coumarins // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» 5-9 июня 2017. Новосибирск. С. 52. – приглашенный доклад

6. Кременко (Брусенцева) О.И., Ю.В. Харитонов, Э.Э. Шульц. Синтез макрогетероциклического соединения на основе фломизоиновой кислоты // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» 5-9 июня 2017. Новосибирск. С. 89. –устный доклад

7. Брусенцева О.И., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э. Синтез макрогетероциклических соединений, содержащих фрагменты 1,2,3-триазола и фломизоиновой кислоты // Сборник тезисов Молодёжной научн. Школы-конф. «Актуальные проблемы органической химии» 9-16 марта 2018. Шерегеш. С. 109.-заочное участие

8. Brusentzeva O.I., Kharitonov Y.V., Shults E.E. Synthesis and spectroscopic studies of chiral bis-triazolyl macrocycles with a furan bridge possessing structural fragments of natural diterpenoids // Book of Abstracts the Fifth International Scientific Conference Advances in synthesis and complexing, RUDN, 22-26 April 2019. Moscow. P. 109. –заочное участие

9. Брусенцева О.И., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э. Синтез полиазамакроциклических соединений на основе фломизоиновой кислоты. Тезисы докладов XI Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» 27-31 мая 2019. Сыктывкар. С. 55.-заочное участие