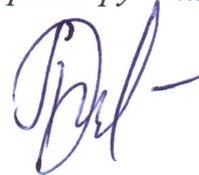


На правах рукописи



Ли-Жуланов Николай Сергеевич

**СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ОКТАГИДРОХРОМЕНОВ - ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

(02.00.03 – органическая химия)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2020

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:

Волчо Константин Петрович

доктор химических наук, профессор РАН
главный научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ СО РАН)

Официальные оппоненты:

Иванов Андрей Викторович

доктор химических наук
директор ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН)

Купрюшкин Максим Сергеевич

кандидат химических наук
научный сотрудник Лаборатории химии нуклеиновых кислот ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (ИХБФМ СО РАН)

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова»

Защита состоится «18» сентября 2020 г. в 09:30 на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при ФГБУН Новосибирский институт 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 <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования 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 «__» августа 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Синтез новых соединений на основе природных веществ является одним из важных направлений современной органической и медицинской химии. Благодаря своей уникальной структуре и свойствам, природные молекулы могут быть превращены в соединения с выраженной биологической активностью. Многие монотерпеноиды доступны из растительных источников в виде оптически чистых соединений, что делает их удобными строительными блоками для получения различных хиральных соединений. Важной группой природных соединений являются монотерпеноиды *para*-ментанового ряда — это кислородсодержащие производные монотерпенов, состоящие из двух изопреновых фрагментов. В последнее время активно изучается реакция Принса между монотерпеноидом (-)-изопулеголом и разнообразными альдегидами и кетонами с использованием различных кислотных катализаторов. Получаемые в этой реакции соединения с октагидрохроменовым остовом проявляют разнообразную биологическую активность. Можно ожидать, что введение в состав октагидрохроменов азотсодержащих заместителей усилит их биологическую активность. В тоже время, систематические исследования, направленные на разработку подходов к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена, до настоящей работы не проводились.

Степень разработанности темы

Подходы к получению соединений с октагидрохроменовым остовом с помощью циклизации Принса хорошо изучены и представлены в литературе. Циклизация Принса — реакция карбонильных соединений с ненасыщенными спиртами, катализируемая кислотами Льюиса и Бренстеда. В циклизацию Принса можно вводить различные замещённые альдегиды и кетоны, за исключением соединений, содержащих аминный атом азота, что, очевидно, связано с кислотнокатализируемым характером реакции. Это делает получение азотсодержащих производных октагидрохромена нетривиальной задачей, и нами был найден только один пример получения амидных производных октагидрохромена с использованием тандемной реакции Принса-Риттера.

Цель работы

Разработка подходов к синтезу хиральных азотсодержащих производных октагидрохромена на основе монотерпеноида (-)-изопулегола для последующего изучения их биологической активности.

Научная новизна

В результате выполнения работы впервые разработан подход к получению азотсодержащих производных октагидрохромена, заключающийся во введении в реакцию с (-)-изопулеголом гетероароматических альдегидов, содержащих лабильные функциональные группы, способные к дальнейшим модификациям. Получены неописанные ранее аминные и амидные производные октагидрохромена.

Изучена тандемная реакция Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, гетероароматическими альдегидами и набором алифатических и ароматических нитрилов. Впервые получен набор азотсодержащих производных октагидрохромена, содержащих различные амидные фрагменты по положению С4 октагидрохроменового остова.

Впервые показано, что в реакцию Принса-Риттера с участием (-)-изопулегола можно вовлекать различные кетоны. С использованием $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ впервые изучены реакции (-)-изопулегола с алифатическими и ароматическими кетонами в присутствии ацетонитрила. В результате получен набор целевых ацетамидов октагидрохромена по положению С4.

Впервые найдены перспективные гетерогенные катализаторы тандемной реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, бензальдегидом и ацетонитрилом. Наиболее эффективным катализатором оказалась модифицированная сульфогруппами глина, получаемая из природной монтмориллонитовой глины К10.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Предложено два подхода к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена на основе (-)-изопулегола – потенциальных биологически активных веществ. Расширен подход к синтезу амидных производных октагидрохромена по положению С4 с помощью введения в реакцию различных нитрилов и кетонов. Разработана и осуществлена схема синтеза азотсодержащих октагидрохроменов с помощью реакции Принса-Риттера на гетерогенных катализаторах.

По результатам проведенного сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН тестирования анальгетической активности амидных производных октагидрохромена выявлены перспективные для дальнейшего исследования анальгетики. Сотрудниками Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН показана ингибирующая активность амидных производных октагидрохромена в отношении фермента репарации ДНК Tdp1 и найдены перспективные ингибирующие агенты.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, в частности, реакции циклизации, восстановления, нуклеофильного замещения. Разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА, ГЖХ-МС, поляриметрия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработка подхода к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена на основе (-)-изопулегола модификацией по фрагменту гетероароматического кольца.
2. Систематическое изучение реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, гетероароматическими альдегидами и различными нитрилами, ведущей к образованию амидных производных октагидрохромена по положению С4.
3. Синтез 4-ацетамидных производных октагидрохромена с помощью реакции Принса-Риттера (-)-изопулегола с различными кетонами и ацетонитрилом.
4. По результатам исследования каталитической активности различных гетерогенных катализаторов в циклизации Принса и реакции Принса-Риттера, найден эффективный катализатор - сульфатированная монтмориллонитовая глина K10-CSA.

Степень достоверности

Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР и масс-спектрометрии

высокого разрешения. Методом РСА подтверждена молекулярная структура для 3 новых соединений.

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 осуществление химических экспериментов, в описание, интерпретацию и публикацию синтетических результатов работы.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликованы 5 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК, тезисы 7 докладов на российских и международных конференциях. Результаты работы апробированы на конференциях различного уровня, в т.ч. в виде устных (2) и стендовых (4) докладов и заочного участия (1).

Структура диссертации

Работа изложена на 123 страницах машинописного текста, содержит 89 схем, 14 рисунков, 11 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (128 наименований).

Основное содержание работы

В разделе **Введение** обоснована актуальность темы, определены цели и задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, и сформулированы положения, выносимые на защиту. **Первая глава** посвящена обзору литературных данных по циклизации Принса между гомоаллильными спиртами и альдегидами, ведущей к образованию соединений с тетрагидропирановым фрагментом, содержащих различные типы заместителей. На основании обзора сделано заключение о том, что направление исследований, заключающееся в разработке подходов к синтезу хиральных азотсодержащих производных октагидрохроменов на основе (-)-изопулегола, является оригинальным, новым и актуальным. **Вторая глава** посвящена изложению и обсуждению собственных результатов автора по синтезу новых хиральных азотсодержащих производных октагидрохромена. В конце главы приведены данные

по биологической активности некоторых из полученных соединений. Третья глава содержит методики синтеза обсуждаемых в работе соединений, а также спектральные и физико-химические данные, позволяющие установить структуры соединений.

1. Получение азотсодержащих производных октагидро-2H-хромена модификацией по фрагменту гетероароматического кольца

Известно, что кислотнo-катализируемые реакции монотерпеноида (-)-изопулегола **1** с различными альдегидами приводят к соединениям с октагидро-2H-хроменовым остовом, состоящим из сконденсированных циклогексанового и тетрагидропиранового циклов. Предполагаемый механизм образования соединений с октагидрохроменовым остовом включает атаку гидроксильной группы (-)-изопулегола **1** по карбонильному атому углерода протонированного альдегида с образованием катиона **A**, последующий перенос протона и отщепление молекулы воды приводит к оксокарбениевому катиону **B**. Затем происходит карбоциклизация, приводящая к тетрагидропиранильному карбокатиону **B**. Присоединение к нему молекулы воды приводит к образованию диастереомерных по положению заместителей у атома C4 спиртов **Г**, тогда как в результате отщепления протона от карбокатиона образуются ненасыщенные производные **Д**. Кроме того хроменолы **Г** также могут подвергаться дегидратации с образованием алкенов **Д** (схема 1).

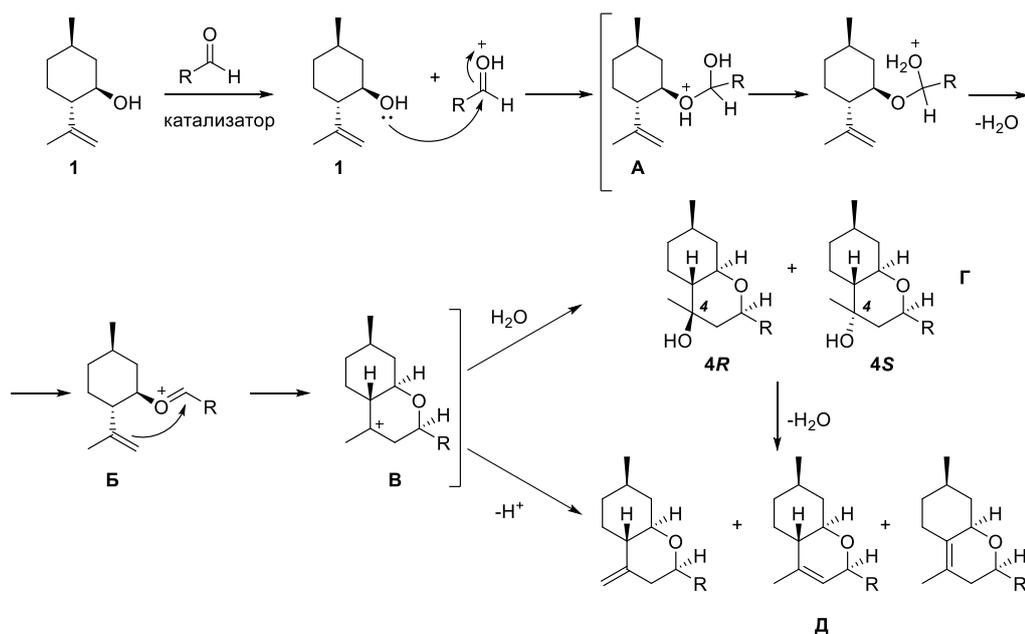


Схема 1

Было обнаружено, что многие соединения с октагидрохроменовым остовом, образующиеся при взаимодействии (-)-изопулегола **1** с альдегидами или кетонами, проявляют различную биологическую активность, например, анальгетическую и противовирусную, являясь при этом низкотоксичными соединениями. В реакцию могут быть введены альдегиды, содержащие различные донорные и акцепторные заместители, за исключением соединений, содержащих аминный атом азота, что, очевидно, связано с кислотно-катализируемым характером реакции.

Первый подход, который мы предложили к решению проблемы синтеза азотсодержащих производных октагидрохромена, заключается в использовании альдегидов, содержащих функциональные группы, по которым возможна последующая модификация. Реализуя этот подход, мы решили использовать 5-гидроксиметилфуральдегид (5-ГМФ) **2**, полученный нами из фруктозы с выходом 33 % (схема 2). Для того, чтобы ввести в реакцию производные октагидрохромена с такими нуклеофилами, как амины, первичную гидроксильную группу в альдегиде можно заменить на атом галогена, например, брома или хлора, создав, таким образом, достаточно сильный электрофильный центр в молекуле. Так, 5-бромометилфуральдегид **3** был получен обработкой 5-ГМФ **2** бромоводородной кислотой. В то время как, 5-хлорометилфуральдегид **4** был получен обработкой альдегида **2** метансульфонилхлоридом (схема 2).

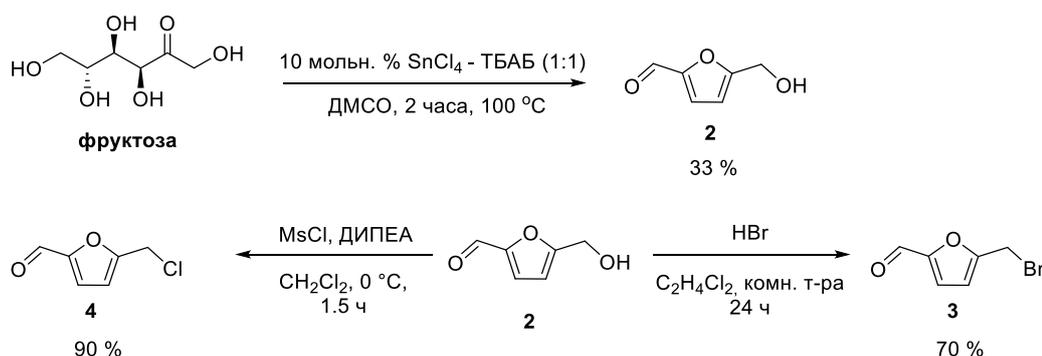


Схема 2

После этого мы попытались ввести полученные галогенсодержащие альдегиды **3** и **4** в реакцию с (-)-изопулеголом **1**, однако, в обоих случаях это приводило к сильному осмолению реакционной смеси, целевые продукты не удалось выделить. Поэтому было решено замещать первичную гидроксигруппу уже в соответствующем продукте с октагидрохроменовым остовом. Нами был проведен ряд экспериментов по подбору подходящих условий взаимодействия (-)-изопулегола

1 и 5-ГМФ **2** (схема 3). В качестве катализаторов использовали хлорид олова (IV), хлорид цинка, *para*-толуолсульфонокислоту, ионообменную смолу Amberlyst-15 в H⁺-форме и монтмориллонитовую глину K10.

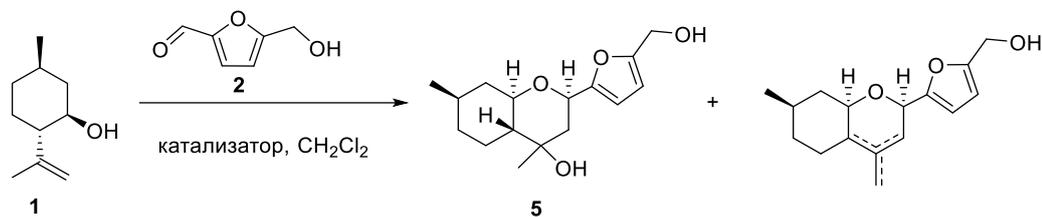


Схема 3

Наилучшим условием проведения реакции между (-)-изопулеголом **1** и 5-ГМФ **2** оказалось двухчасовая выдержка реагентов на глине K10 без растворителя. Поэтому дальнейшая наработка соединения **5** проводилась в этих условиях. С помощью колоночной хроматографии удалось выделить в индивидуальном виде основной (4*R*)-диастереомер с выходом 16 %, а также выделить смесь диастереомеров 4*R*:4*S* = 1:1 с выходом 7 %. В дальнейших экспериментах мы использовали как индивидуальный (4*R*)-диастереомер соединения **5**, так и смесь диастереомеров. Попытки выделить индивидуальный (4*S*)-изомер не увенчались успехом, в том числе, и из-за недостаточно высокой устойчивости соединения **5** в условиях колоночной хроматографии.

Получение соединения **5** позволило перейти к замене гидроксильной группы на атом брома. Обработка соединения **5**, растворенного в безводном Et₂O, трибромидом фосфора привела к образованию бромпроизводного **6**, зафиксированного по данным ГЖХ-МС. Однако, при попытке выделения данного соединения с помощью колоночной хроматографии продукт быстро осмолялся. Поэтому для следующих синтезов данное соединение не выделялось, а сразу вводилось в последующие реакции. Так, взаимодействие получаемого *in situ* бромпроизводного **6** с вторичными аминами приводит к образованию целевых соединений **7a-d** с выходами 48–85 % после очистки с помощью колоночной хроматографии, в качестве единственных продуктов реакций (схема 4, таблица 1). Кроме того, нами показано, что в реакцию можно вовлекать тиолы, например, использование азотсодержащего тиола 2-меркаптопиридина привело к образованию соединения **7e** с выходом 61 %.

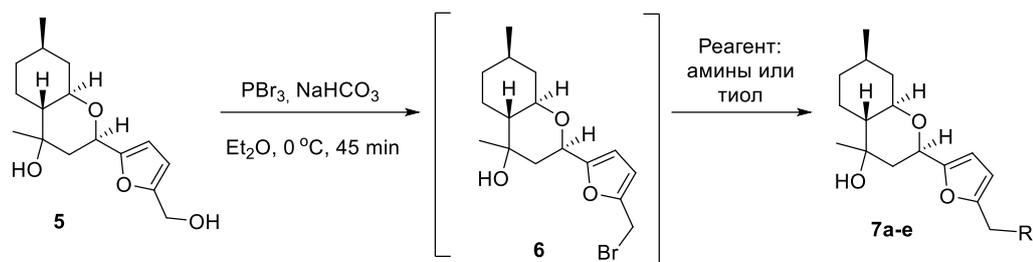


Схема 4

Таблица 1. Выходы продуктов **7a-e**

Реагент					
Выход	7a , 85 %	7b , 72 %	7c , 55 %	7d , 48 %	7e , 61 %

Мы продолжили дальнейшее расширение подхода, заключающегося в использовании легко модифицируемых альдегидов в реакции Принса с (-)-изопулеголом **1**. Использование 5-нитротиофенкарбальдегида (5-НТК) **8** позволяет сразу ввести атом азота в молекулу октагидрохромена, а дальнейшее восстановление нитрогруппы до амина открывает путь к получению новых производных посредством реакций по первичной аминогруппе. Мы начали эти исследования с реакции (-)-изопулегола **1** с 5-НТК **8** на монтмориллонитовой глине K10 в течение 1 часа при комнатной температуре (схема 5). В результате данной реакции образуется нитропроизводное **9** в виде смеси диастереомеров по положению C4 (соотношение изомеров 4R:4S = 1:1), с содержанием в реакционной смеси 45 % по данным ГЖХ-МС. С помощью колоночной хроматографии удалось выделить в индивидуальном виде (4R)-диастереомер (4R)-**9** с выходом 25 % и (4S)-диастереомер (4S)-**9** с выходом 28 %.

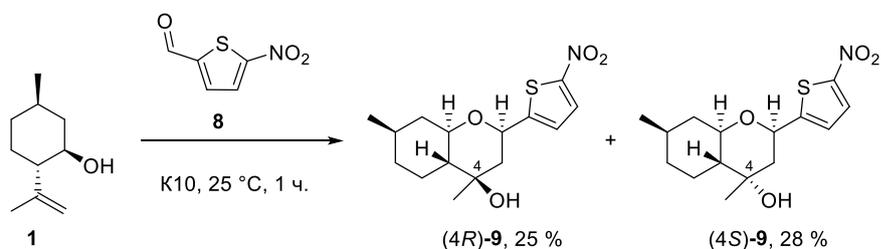


Схема 5

Для восстановления полученных нитропроизводных мы использовали систему, состоящую из водно-спиртового раствора дитионита натрия и карбоната

калия. С помощью этой системы были получены соединения, содержащие первичную аминогруппу (4*R*)-**10** и (4*S*)-**10** с выходами 60 % и 80 %, соответственно (схема 6). Выбор данной мягкой восстанавливающей системы обусловлен, в том числе, неустойчивостью исходных соединений в присутствии сильных кислот, так как отщепление третичной гидроксильной группы приводит к образованию ненасыщенных продуктов.

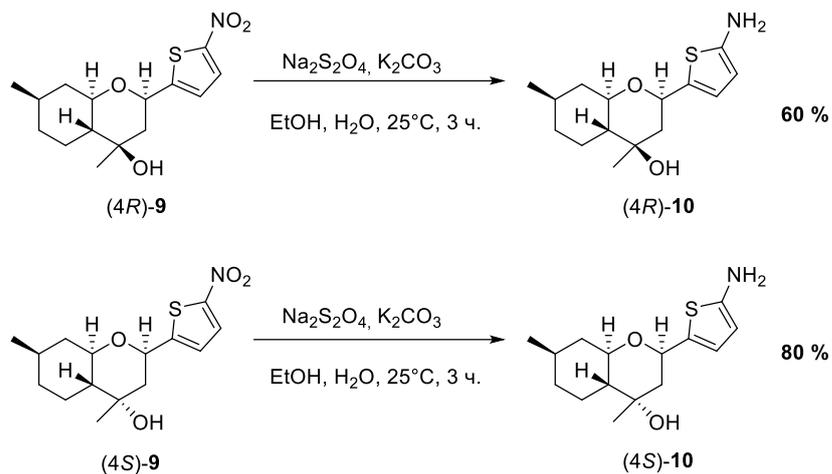


Схема 6

Нами продемонстрирована возможность селективного ацилирования полученных аминов **10** по первичной аминогруппе. Так, обработкой соединений (4*R*)-**10** и (4*S*)-**10** одним эквивалентом ангидрида уксусной кислоты в присутствии 4-диметиламинопиридина в течение 2 часов при комнатной температуре получены соответствующие ацетамидные производные октагидрохромена (4*R*)-**11a** и (4*S*)-**11a** с выходами 45 % и 95 %, соответственно, после очистки колоночной хроматографией (схема 7). Аналогично протекает реакция с ангидридом трифторуксусной кислоты, приводя к трифторацетидамам (4*R*)-**11b** и (4*S*)-**11b** с выходами 30 % и 80 %, соответственно. В реакцию также можно вовлекать хлорангидриды карбоновых кислот. Реакции с набором различных хлорангидридов кислот проводили в безводном хлористом метиле в присутствии триэтиламина в течение 2 часов при комнатной температуре (схема 8). В результате были получены амидные производные октагидрохроменов **11c-d**, содержащие фенильный и адамантановый фрагменты с выходами 14–40 % (таблица 4). По результатам биологического тестирования полученных соединений **11a-d** и проведенного молекулярного моделирования, было предположено, что введение нафтильных заместителей в молекулу позволит повысить активность. Мы ввели в данную

реакцию хлорангидриды нафталиновых кислот и получили соответствующие продукты **11e-f** с выходами 36–59 %.

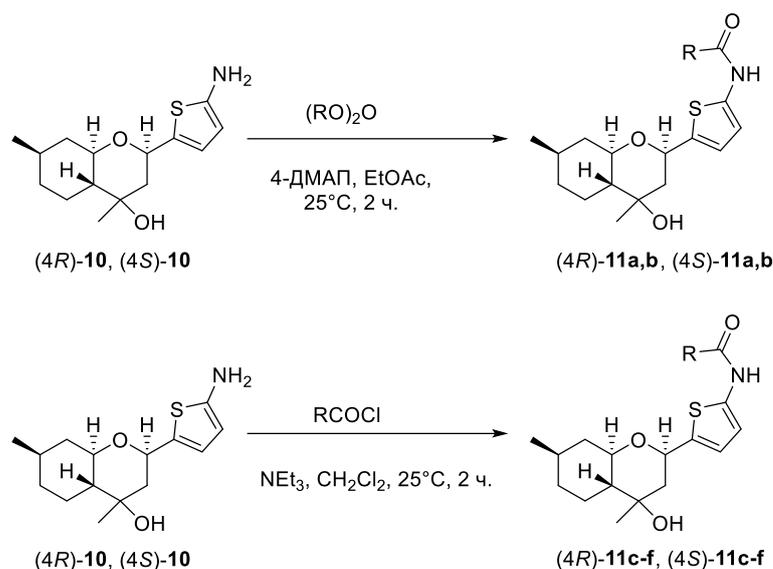


Схема 7

Таблица 2. Выходы продуктов **11a-f**

R	Соединение	Выход	
		(4 <i>R</i>)	(4 <i>S</i>)
^a CH ₃	11a	45 %	95 %
^a CF ₃	11b	30 %	80 %
^б	11c	35 %	40 %
^б	11d	20 %	14 %
^б	11e	59 %	36 %
^б	11f	43 %	38 %

^a ангидриды ^б хлорангидриды

Интересно, что в случае реакции соединения (4*S*)-**10** с ангидридами выходы соответствующих продуктов существенно выше, чем в случае использования другого диастереомера (4*R*)-**10**, однако, при переходе к взаимодействию с хлорангидридами выходы продуктов в обоих случаях сопоставимы (таблица 2). Отметим, что ацилирование протекает исключительно по более нуклеофильному атому азота, оставляя третичную гидроксигруппу незатронутой.

Таким образом, для получения азотсодержащих производных октагидрохромена был предложен подход, заключающийся в введении в реакцию с

(-)-изопулеголом **1** альдегидов, содержащих лабильные функциональные группы. Были получены аминные и амидные производные октагидрохромена.

2. Получение амидных производных октагидрохромена по положению С4 с помощью реакции Принса-Риттера

Рассматривая различные способы получения тетрагидропиранового цикла с присоединённым азотсодержащим заместителем, мы обратили внимание на циклизацию Принса с вовлечением N-нуклеофилов, а именно нитрилов. Такая тандемная трехкомпонентная реакция Принса-Риттера является удобным способом получения азотсодержащих производных октагидрохромена. Превращение протекает аналогично трансформации, показанной на схеме 1, до образования третичного карбокатиона с октагидрохроменовым остовом **B**, затем следует присоединение молекулы нитрила, ведущее к образованию диастереомерных промежуточных катионов. На последней стадии происходит присоединение воды с образованием целевых амидов (схема 8).

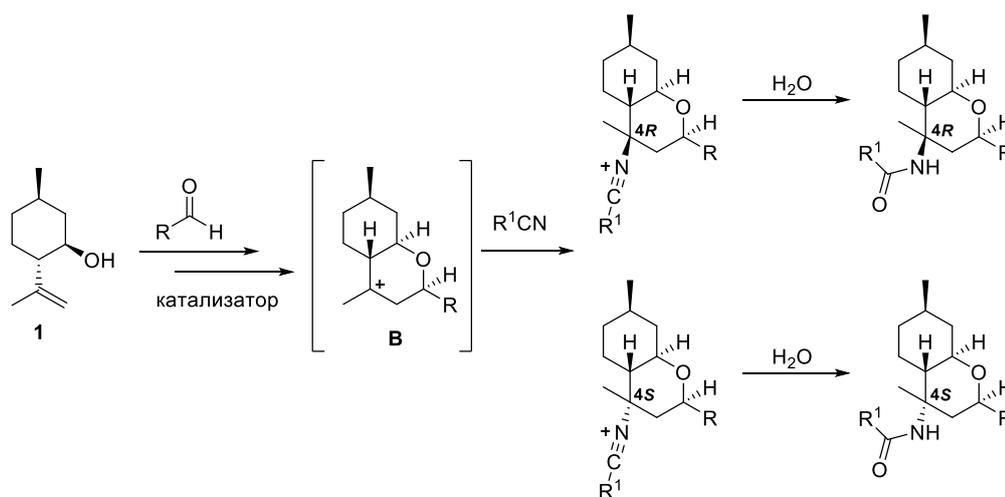


Схема 8

В нашей работе мы решили использовать набор алифатических и ароматических нитрилов в реакции Принса-Риттера с (-)-изопулеголом **1**. Введение амидных заместителей различных структурных типов в молекулу октагидрохромена позволит изучить влияние структуры на биологическую активность. Мы начали эти исследования с реакции между (-)-изопулеголом **1**, 5-нитротиофенкарбальдегидом **9** и ацетонитрилом для подбора подходящих условий проведения реакции. В качестве кислотного катализатора использовалась концентрированная серная кислота. Реакция проводилась в 10-кратном избытке соответствующего нитрила при

охлаждении до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (схема 9). Выбор температуры реакций обусловлен тем, что при проведении данных превращений при более высоких температурах наблюдалось образование большого количества побочных продуктов.

Далее мы получили набор амидных производных, используя ряд алифатических и ароматических нитрилов. В качестве гетероароматических альдегидов выступали как 5-нитротиофенкарбальдегид **9**, так и 5-нитрофуранкарбальдегид **12**. Данные альдегиды представляют интерес в связи с возможностью дальнейших модификаций по нитрогруппе через её предварительное восстановление. При увеличении размеров молекулы нитрила выходы продуктов заметно снижаются по сравнению с выходами, наблюдаемыми в реакциях с ацетонитрилом (таблица 3).

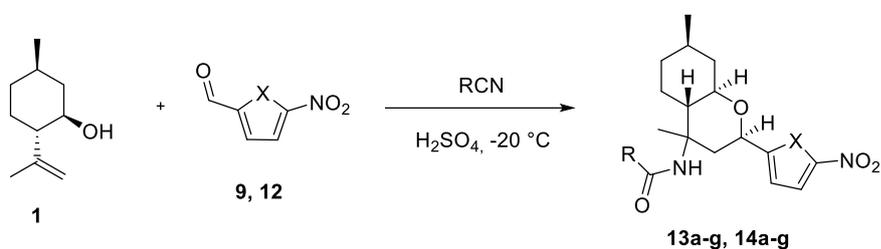
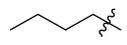
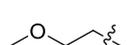
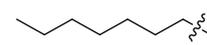
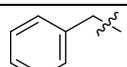


Таблица 3. Выходы продуктов взаимодействия (-)-изопулегола **1**, альдегидов **9**, **12** и набора нитрилов

R	X = S		X = O	
	ВЫХОД	4R:4S	ВЫХОД	4R:4S
CH ₃ -	13a , 90 %	3:1	14a , 75 %	2:1
	13b , 30 %	2:1	14b , 35 %	1:1
	13c , 20 %	7:1	(4R)- 14c , 40 %	-
	13d , 50 %	3:2	14d , 40 %	1:1
	13e , 23 %	10:1	14e , 25 %	1:1
	(4R)- 13f , 7 % (4S)- 13f , 18 %	-	(4R)- 14f , 10 %	-
	(4R)- 13g , 10 %	-	14g , 11 %	1:1

Так, наибольшие выходы 90 % и 75 % наблюдались в реакциях с CH_3CN . В остальных превращениях выходы были умеренными и составили от 10 % до 50 %. Все продукты **13a-g** и **14a-g** образуются в виде смеси диастереомеров по положению C4, в основном с преобладанием (4*R*)-диастереомера. В некоторых случаях удалось выделить продукты в виде индивидуальных изомеров, в остальных случаях были получены смеси продуктов с преобладанием (4*R*)-изомера.

Таким образом, нами изучена тандемная реакция Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, гетероароматическими альдегидами и набором алифатических и ароматических нитрилов. Был получен набор азотсодержащих производных октагидрохромена, содержащих различные амидных фрагменты по положению C4 октагидрохроменового остова.

3. Получение 4-ацетамидных производных октагидрохромена с помощью реакции Принса-Риттера с вовлечением кетонов

Помимо альдегидов в циклизации Принса могут принимать участие кетоны, однако зачастую реакция протекает медленнее, чем в случае использования альдегидов, что, возможно, связано с меньшей электрофильностью кетонов. Следующим этапом нашей работы стал синтез 4-ацетамидных производных октагидрохромена взаимодействием (-)-изопулегола с набором кетонов в ацетонитриле в присутствии трифторметансульфокислоты. Использование $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ позволяет сократить количество образующихся побочных продуктов. Ацетонитрил выступает в качестве и растворителя, и реагента. Мы начали эти исследования с использования в этой реакции симметричных алифатических и алициклических кетонов (схема 10). Проведение превращений в условиях пониженной температуры и трехкратного избытка соответствующего кетона способствуют уменьшению количества побочных продуктов. После очистки с помощью колоночной хроматографии мы выделили целевые продукты **15a-f** с выходами 20–40 %. Во всех случаях продукты выделялись в виде индивидуального (4*S*)-диастереомера.

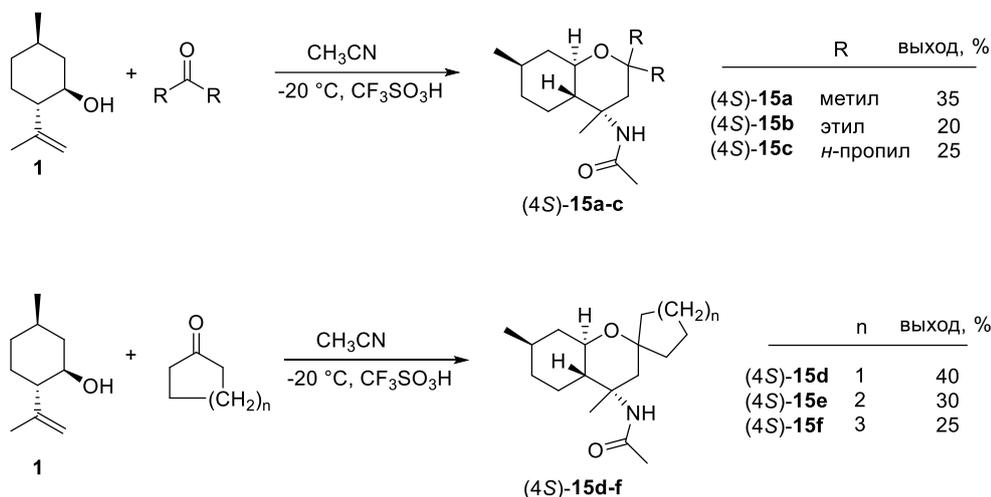


Схема 10

Далее мы использовали несимметричные кетоны. В этом случае ситуация осложняется возможностью образования смеси диастереомеров как по положению C4, так и по положению C2. Действительно, в случае введения в реакцию гексанона-2 и гептанона-2 образуются сложные смеси продуктов, состоящие из 2 пар диастереомеров по положениям C4 и C2 с общими выходами 48 % и 53 % соответственно (схема 11). Эти продукты не удалось разделить с помощью колоночной хроматографии. Однако, в случае использования ацетофенона и его замещенных аналогов образуется смесь диастереомерных продуктов только по положению C4. Это, по-видимому, связано с присутствием в молекуле кетона объемного бензольного кольца, которое ориентирует присоединение кетона, ведущее к образованию пространственно менее затруднённого (2*R*)-диастереоизомера. Мы выделили целевые продукты в виде смесей диастереомеров по положению C4 **16c-f** с выходами 26–53 % с преобладанием (4*S*)-диастереомера (таблица 4).

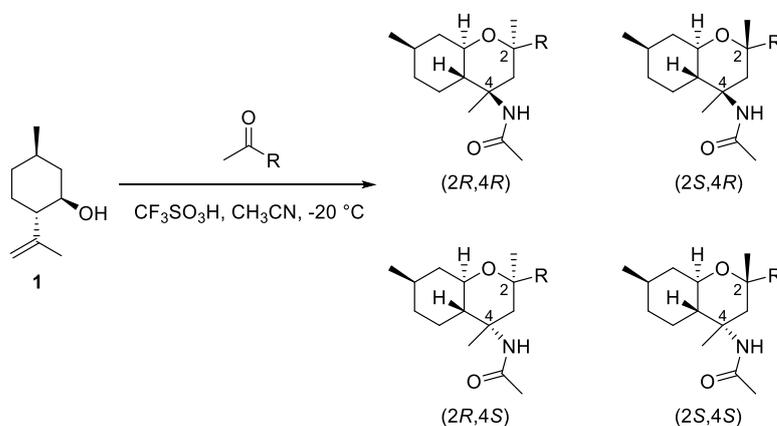
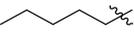
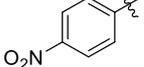
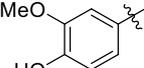
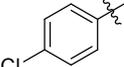


Схема 11

Таблица 4. Выходы продуктов взаимодействия (-)-изопулегола **1** с набором несимметричных кетонов и ацетонитрилом

R	Выход	Соотношение диастереомеров, 4 <i>R</i> :4 <i>S</i>
	16a , 48 %	1:2.6*
	16b , 53 %	1:2.5**
	16c , 45 %	1:4
	16d , 26 %	1:1
	16e , 27 %	1:8
	16f , 35 %	1:2

*Соотношение продуктов по данным ГЖХ-МС 15:35:1:5 **15:35:2:7

Таким образом, в тандемную реакцию Принса-Риттера можно успешно вовлекать различные кетоны. С использованием CF₃SO₃H впервые изучены реакции (-)-изопулегола с алифатическими и ароматическими кетонами в присутствии ацетонитрила. В результате получен набор целевых ацетамидов октагидро-2*H*-хромена по положению С4.

4. Исследование каталитической активности различных гетерогенных катализаторов в циклизации Принса и тандемной реакции Принса-Риттера

Одной из важных задач в изучении реакций, протекающих с участием природных соединений, является поиск эффективных и удобных катализаторов данных превращений. Часто, реакции подобные циклизации Принса и тандемной реакции Принса-Риттера в условиях гомогенного катализа протекают с более низкими выходами и менее селективно, чем в условиях гетерогенного катализа. Кроме того, гетерогенные катализаторы обладают рядом преимуществ по сравнению с гомогенными, такими, как легкость отделения от реакционной смеси, способность к повторному использованию, низкие токсичность и опасность для окружающей среды.

На первом этапе для поиска подходящих гетерогенных катализаторов реакции Принса-Риттера мы решили провести скрининг различных гетерогенных

катализаторов в модельной реакции циклизации Принса между (-)-изопулеголом и бензальдегидом. Основываясь на механизме реакции Принса-Риттера (схема 8), можно предположить, что катализаторы, которые успешно будут приводить к продуктам циклизации Принса, можно рассматривать и в качестве перспективных кандидатов для использования в тандемной реакции Принса-Риттера. Изложенные в этой части исследования проводились в рамках научной стажировки под руководством профессора Мурзина Д.Ю. в университете Або, г. Турку, Финляндия.

Нами была оценена и сравнена эффективность модифицированных сульфатными группами галлуазитовых нанотрубок (HNT), монтмориллонита K10 (K10) и клоизита (CLOI) в качестве кислотных катализаторов в циклизации Принса (-)-изопулегола с бензальдегидом. Мы использовали два типа модифицированных глин, полученных введением в них сульфатных групп различного типа (схематическое изображение двух типов глин представлено на рисунке 1) сотрудниками университета Порту, Португалия.

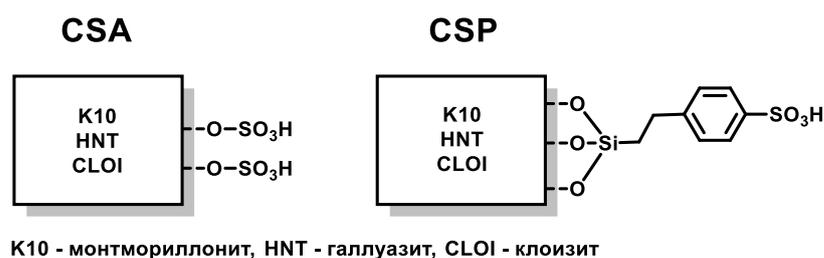


Рисунок 1

Глины типа CSA содержат большую концентрацию кислотных центров, чем глины типа CSP. Мы исследовали каталитические свойства этих модифицированных глин в циклизации Принса (-)-изопулегола **1** с бензальдегидом при 30 °C и 70 °C, и обнаружили, что реакции при 30 °C протекают более селективно, также в этом случае соотношение 4*R*:4*S* диастереомеров продуктов **17** выше, чем при 70 °C (схема 12, таблица 5). Наиболее активным катализатором оказалась глина K10-CSA, модифицированная хлорсульфоной кислотой, в то время как наиболее селективной по отношению к желаемым продуктам была глина K10-CSP. Наибольшая селективность наблюдалась с этим катализатором при 30 °C и составила 95 % при 90 % конверсии (-)-изопулегола **1**. При использовании немодифицированной глины K10 наблюдается меньшая селективность по сравнению с глиной K10-CSP.

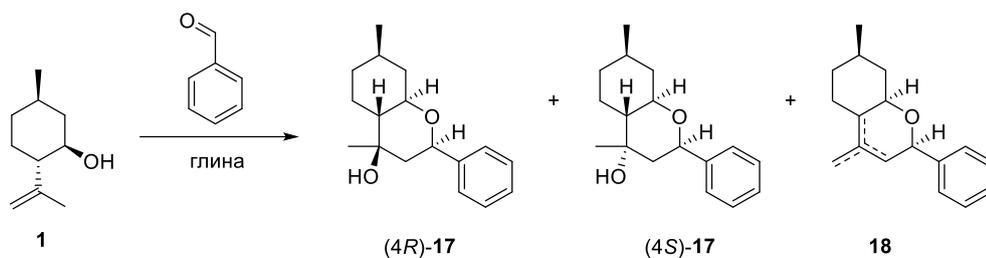


Схема 12

Таблица 5. Реакция Принса (-)-изопулегола **1** с бензальдегидом

Катализатор	T, °C	Время*, мин	Селективность образования хроменолов 17**	4R:4S 17**
K10-CSA	30	1	70 %	3.6
	70	1	58 %	2.8
K10-CSP	30	60	95 %	5.5
	70	15	88 %	4.7
HNT-CSA	70	240	82 %	4.0
HNT-CSP	70	240	35 %	11.5
CLOI-CSA	70	120	65 %	2.9
CLOI-CSP	30	180	88 %	6.8
	70	30	70 %	6.9
K10	30	60	87 %	5.5

*достижения 100 % конверсии (-)-изопулегола **при конверсии 90 %

Следующим этапом стало изучение реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом **1**, бензальдегидом и ацетонитрилом. В этом случае мы наблюдали образование смеси из целевых амидов **19**, гидроксипроизводных **17** и продуктов дегидратации **18** (схема 13).

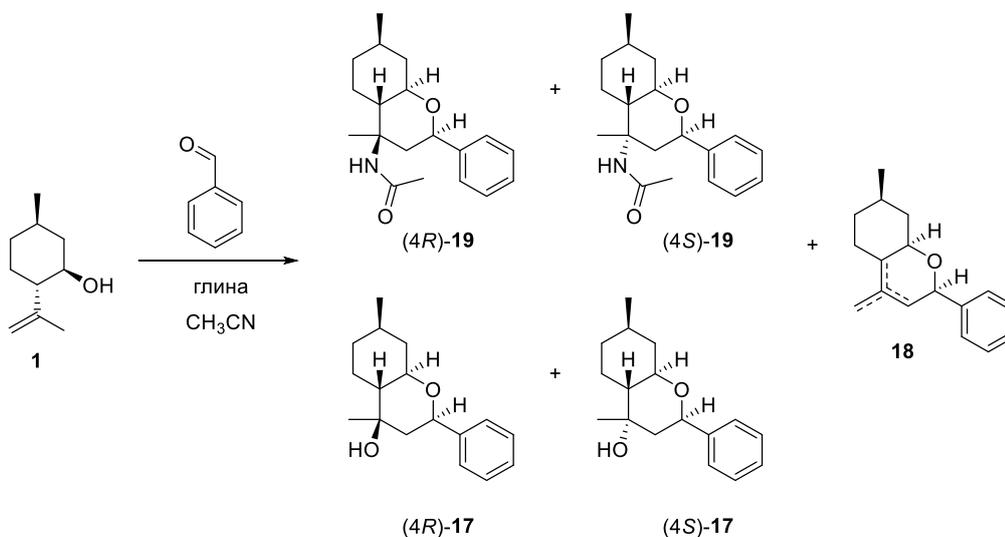


Схема 13

Мы показали, что основными продуктами являются амиды **19**, образующиеся с селективностью 66–75 % и преобладанием (4*S*)-диастереомера (таблица 6). Наибольшая конверсия (-)-изопулегола **1** (78 % за 3 часа) была достигнута на глине K10-CSA, обладающей самой высокой кислотностью.

Таблица 6. Реакция Принса-Риттера между (-)-изопулеголом **1**, бензальдегидом и ацетонитрилом

	Конверсия (-)- изопулегола 1 при 180 мин	Селективность образования амидов 19 *	4 <i>S</i> :4 <i>R</i> 19 *
K10-CSA	78 %	71 %	1.7
K10-CSP	31 %	66 %	4.6
HNT-CSA	-	-	-
HNT-CSP	18 %	75 %	3.2
CLOI-CSA	12 %	66 %	3.6
CLOI-CSP	65 %	70 %	3.9
H ₂ SO ₄	выход 40 %		0.3
CF ₃ SO ₃ H	выход 62 %		0.2

*при 20 % конверсии

Интересно отметить, что конденсация (-)-изопулегола с различными альдегидами в ацетонитриле в присутствии гомогенных катализаторов, а именно H₂SO₄ и CF₃SO₃H, приводила к преобладанию (4*R*)-диастереомера амида **19** во обоих случаях. Такое изменение в стереоселективности может быть связано с особенностями протекания реакции в условиях гетерогенного катализа.

Таким образом, нами впервые найдены перспективные гетерогенные катализаторы тандемной реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, бензальдегидом и ацетонитрилом.

5. Изучение биологической активности

Анальгетическая активность соединений

Исследования анальгетической активности синтезированных продуктов проводились в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН под руководством д.б.н., профессора Толстиковой Т.Г. Из всех изученных соединений анальгетическую активность проявили три вещества, содержащие амидные группы, а именно (4*S*)-**16a**, (4*R*)-**17f** и (4*S*)-**19a**. Эти соединения в дозе 10 мг/кг проявляют существенную анальгетическую активность в тесте висцеральной боли «уксусные

корчи», наибольшую эффективность проявило соединение (4*S*)-**16a**, не уступая препарату сравнения диклофенаку натрия, взятому в той же дозе.

Изучение ингибирующей активности полученных соединений в отношении Tdp1

Разработка ингибиторов систем репарации ДНК является одной из актуальных целей медицинской химии. Так, новые препараты, основанные на ингибировании ферментов репарации ДНК, могут обеспечить эффективное лечение онкологических заболеваний. Исследования ингибирующей активности в отношении Tdp1 проводились в Лаборатории биоорганической химии ферментов Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН под руководством д.х.н., академика РАН, профессора Лаврик О.И.

Изучение активности производных **11a-f** показало, что они ингибируют *in vitro* фермент Tdp1 в нижнем микромолярном диапазоне концентраций (1.2–5.8 мкМ) на уровне коммерчески доступного препарата сравнения фурамина. Наиболее активным из синтезированных соединений является производное (4*S*)-**11d**. Из изученных амидных производных октагидрохромена по положению С4 **13a-g** и **14a-g** наибольшую активность показали производные **13f** и **14f**, содержащие фенильный фрагмент. Таким образом, некоторые из полученных в данной работе амидных производных октагидрохромена проявили себя как эффективные ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 и могут рассматриваться в качестве потенциальных агентов в комплексной противоопухолевой терапии.

Заключение

1. Разработан способ получения азотсодержащих производных октагидрохромена на основе (-)-изопулегола модификацией лабильной функциональной группы в составе молекулы.
2. Осуществлен синтез амидных производных октагидрохромена по положению С4 с помощью реакции Принса-Риттера (-)-изопулегола, гетероароматических альдегидов и набора алифатических и ароматических нитрилов.
3. Показано, что кетоны можно успешно вводить в реакцию Принса-Риттера с (-)-изопулеголом в ацетонитриле с получением соответствующих 4-ацетамидных производных октагидрохромена.

4. Найдены эффективные гетерогенные катализаторы на основе сульфатированных природных глин для реакции Принса-Риттера (-)-изопулегола, бензальдегида и ацетонитрила, ведущей к образованию *N*-((2*R*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-4,7-диметил-2-фенилоктагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамидов.

5. В Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН установлена анальгетическая активность некоторых амидных производных октагидрохромена в тестах *in vivo*. В Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН показано, что некоторые из синтезированных соединений являются эффективными ингибиторами фермента репарации ДНК Tdp1.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Li-Zhulanov, N.S.**, Zakharenko, A.L., Chepanova, A.A., Patel, Ji., Zafar, A., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Reynisson, J., Leung, I.K.H., Lavrik, O.I. A Novel Class of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors That Contains the Octahydro-2*H*-chromen-4-ol Scaffold // *Molecules*. – 2018. – V. 23. – N 10. – P. 2468.
2. Chepanova, A.A., **Li-Zhulanov, N.S.**, Sukhikh, A.S., Zafar, A., Reynisson, J., Zakharenko, A.L., Zakharova, O.D., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Effective Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Based on Monoterpenoids as Potential Agents for Antitumor Therapy // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2019. – V. 45. – N 6. – P. 647-655.
3. **Li-Zhulanov, N.S.**, Il'ina, I.V., Chicca, A., Schenker, P., Patrusheva, O.S., Nazimova, E.V., Korchagina, D.V., Krasavin, M., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Effect of chiral polyhydrochromenes on cannabinoid system // *Med. Chem. Res.* – 2019. – V. 28. – N 4. – P. 450-464.
4. **Li-Zhulanov, N.**, Maki-Arvela, P., Laluc, M., Peixoto, A.F., Kholkina, E., Sandberg, T., Aho, A., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Freire, C., Sidorenko, A.Yu., Murzin, D.Yu. Prins cyclization of (-)-isopulegol with benzaldehyde for production of chromenols over organosulfonic clays // *Mol. Cat.* – 2019. – V. 478. – P. 110569.
5. Sidorenko, A., **Li-Zhulanov, N.**, Mäki-Arvela, P., Sandberg, T., Kravtsova, A., Peixoto, A., Freire, C., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Agabekov, V., Murzin, D. Stereoselectivity inversion by water addition in the -SO₃H catalyzed tandem Prins-Ritter reaction for synthesis of 4-amidotetrahydropyran derivatives // *ChemCatChem*. – 2020. – V. 12. – N 9. – P. 2605- 2609.

Результаты диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях:

6. Ли-Жуланов Н.С., Волчо К.П., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф. Синтез замещенных октагидрохроменов, перспективных ингибиторов тирозил-ДНК фосфодиэстеразы I. Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», 5-9 июня 2017 г., Новосибирск, стр. 93.

7. Li-Zhulanov N.S., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F. Synthesis of chiral octahydrochromens containing an amine nitrogen atom. Dombay organic conference cluster DOCC-2016, 29th May - 4th June, 2016, Dombay, Russia, Abstr. book, P 202.
8. Li-Zhulanov N.S., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F. Synthesis of substituted octahydrochromenes, promising inhibitors of tyrosyl-DNA phosphodiesterase I. 26th ISHC Congress. Regensburg, Germany (September 3 - 8, 2017), Abstr. book, p. 143.
9. Li-Zhulanov N.S., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F. Synthesis of 4-acetamido-octahydrochromene derivatives based on (-)-isopulegol via Prins-Ritter tandem reaction. 27th ISHC Congress. Kyoto, Japan (September 1 - 6, 2019), Abstr. book, p. 210.
10. Li-Zhulanov N., Zakharenko A.L., Korchagina D.V., Volcho K.P., Lavrik O.I., Salakhutdinov N.F. Synthesis of promising tyrosyl-DNA phosphodiesterase I (TDP1) inhibitors based on (-)- isopulegol via Prins-Ritter reaction. XXII International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS). Florence, Italy (September 16-21, 2018), Abstr. Book, p. 277.
11. Н. Ли-Жуланов, К. Волчо, Д. Корчагина, Н. Салахутдинов. Синтез хиральных октагидро-2Н-хроменов - перспективных ингибиторов тирозил-ДНК фосфодиэстеразы I. Молодёжная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии", 09-16 Марта, 2018, Шерегеш, Кемеровская обл. Сборник тезисов, стр. 65.
12. Н.С. Ли-Жуланов, К.П. Волчо, Д.В. Корчагина, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез хиральных октагидрохроменов, содержащих аминный атом азота. Кластер конференций по органической химии "ОргХим-2016", Санкт-Петербург (пос. Репино), 27 июня-01 июля 2016, конференция «медицинская и биоорганическая химия», сборник тезисов, Стр. 603.