

На правах рукописи



ЛУЗИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

**Синтез биологически активных соединений
на основе усниновой кислоты**

(02.00.03 – Органическая химия)

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Научный консультант:

Салахутдинов Нариман Фаридович
Доктор химических наук, профессор
ФГБУН Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
заведующий Отделом медицинской химии

Официальные оппоненты:

Сильников Владимир Николаевич
Доктор химических наук
ФГБУН Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СОРАН
Заведующий лабораторией органического синтеза

Базарнова Наталья Григорьевна
Доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВПО Алтайский государственный
университет
Декан химического факультета

Ишмуратов Гумер Юсупович
Доктор химических наук, профессор
ФГБУН Институт органической химии УНЦ РАН
Заведующий лабораторией биорегуляторов
насекомых

Ведущая организация:

ФГБУН Институт физиологически активных
веществ РАН (г. Черноголовка)

Защита состоится «3» июня 2016 г в 9-30 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 Академика Лаврентьева, 9, НИОХ СО РАН.

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

Отзывы на автореферат в 2-ух экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, учёному секретарю диссертационного совета Д003.049.01; email: dissovet@nioch.nsc.ru

Автореферат разослан « »

2016 г

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, проф

Шульц Э.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Важным направлением медицинской химии, позволяющим получать новые, эффективные препараты, является использование синтетических трансформаций природных соединений. Наиболее эффективным является вовлечение в синтез соединений, обладающих нативной биологической активностью и имеющих доступную сырьевую базу. Широкое распространение в качестве синтонов для синтеза лекарственных препаратов получили соединения класса терпеноидов и алкалоидов. В то же время соединения дибензофуранового ряда, принадлежащие к классу полифенолов, незаслуженно мало используются как основа для создания новых фармакологических агентов. Исследования последних десятилетий дали основания возлагать надежды на введение в терапию ряда социально значимых болезней препаратов на основе распространённого лишайникового метаболита класса дибензофуранов – усниновой кислоты. Широкое распространение её в разных видах лишайников, простота процедуры выделения из растительного сырья, высокая оптическая чистота извлекаемого соединения придаёт особую привлекательность этому соединению. Экономическую целесообразность использованию усниновой кислоты придаёт возможность выделения её из смеси лишайников, присутствующей в отходах лесопереработки. Диапазон биологической активности усниновой кислоты (противовоспалительная, противовирусная, противоопухолевая и т.д.) также привлекает к ней пристальный интерес исследователей, однако, ряд исследований выявил существенный токсический эффект усниновой кислоты в диапазоне эффективных концентраций, ассоциированный с гепатотоксичностью. Исходя из этих предпосылок, неоднократно предпринимались попытки провести химические модификации на её основе, в том числе с целью уменьшить токсичность и получить новые фармакологические агенты. Совокупность данных по химическим модификациям усниновой кислоты приведена в обзоре с участием автора, по данным которого можно заметить, что спектр известных химических трансформаций усниновой кислоты достаточно узок. Очевидно, что широкому использованию усниновой кислоты в тонком органическом синтезе препятствует большой набор функциональных групп, высокая реакционная способность и взаимное влияние которых приводит к малопредсказуемым результатам и сложным реакционным смесям. В то же время, данные последних десятилетий по биологической активности усниновой кислоты и её производных, освещённые в литературном обзоре, говорят о большом, но далеко не исчерпанном, потенциале этой молекулы в качестве объекта для химических трансформаций, позволяющих получить препараты с высокой биологической активностью. Возможность выделять из лишайников

различных видов отдельные энантиомеры усниновой кислоты с высокой оптической чистотой позволяет получать двойной набор оптически активных соединений на их основе для тестирования биологической активности.

Цель настоящей работы – исследование синтетических трансформаций усниновой кислоты с целью получения её новых производных, обладающих ценными биологическими, свойствами.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1) синтез новых производных усниновой кислоты с использованием литературных методик, модифицирование литературных методик для получения новых соединений.

2) изучение реакционной способности усниновой кислоты в реакциях окисления, восстановления, галогенирования.

3) разработка методов селективной химической модификации отдельных функциональных групп усниновой кислоты.

4) поиск и разработка новых методов химической модификации усниновой кислоты.

5) синтез библиотек структурнородственных производных усниновой кислоты для выявления их биологической активности. Отбор перспективных производных усниновой кислоты для проведения фармакологических испытаний.

Научная новизна работы. В результате проведённого планомерного исследования выявлены закономерности реакционной способности усниновой кислоты и её производных в некоторых органических реакциях, обнаружены неизвестные ранее реакции усниновой кислоты, приводящие к широкому спектру оптически активных производных разнообразных структурных типов. Разработаны синтетические методы, позволяющие направленно вводить фармакофорные фрагменты в разные части молекулы усниновой кислоты.

Разработаны методы направленного синтеза эфиров усниновой кислоты по гидроксильным группам, позволяющие получать метиловый или полифторсодержащие эфиры усниновой кислоты селективно по гидроксильной группе у 7-го атома углерода. Показано, что образование метилового эфира по 9-ому фенольному гидроксилу происходит после разрушения связывающей его водородной связи при действии диазометана на соответствующие производные усниновой кислоты.

Изучено взаимодействие усниновой кислоты и некоторых ее производных с диазометаном. Показано, что реакция протекает по нескольким направлениям, среди которых расширение цикла, образование оксианового цикла по карбонильной группе и образование метилового эфира. Модификация условий реакции способствует более глубокому взаимодействию с вовлечением в реакцию пяти молекул диазометана и

приводит к образованию соединений с аннелированными кольцу А усниновой кислоты пирановым и фурановым циклами. Установлено, что образование оксиранового цикла по карбонильной группе протекает стереоспецифично.

Показано, что восстановление карбонильных групп усниновой кислоты комплексными гидридами бора проходит последовательно. Наиболее реакционноспособна эндоциклическая карбонильная группа, восстановление её протекает стереоселективно. Карбонильная группа $C^{13}=O$ восстанавливается лишь при повышенной температуре и не стереоселективно. Изучение механизма реакции на примере взаимодействия пиразольного производного усниновой кислоты с боргидридом натрия в различных условиях позволяет предположить, что восстановление карбонильной группы $C^{13}=O$ протекает через образование паракхинонметидного интермедиата.

Разработан новый метод окисления усниновой кислоты и ее производных органическими надкислотами. Показано, что взаимодействие происходит по кольцу А усниновой кислоты и сопровождается разрушением ароматической системы и образованием соединений, содержащих эпоксидные циклы. Установлено, что эпоксидирование двойной связи протекает стереоспецифично.

Разработан один из наиболее удобных и перспективных путей к дальнейшей функционализации усниновой кислоты - бромирование усниновой кислоты и её метилового эфира. Показано, что реакция протекает по ацетильной группе в кольце А усниновой кислоты. Установлено, что селективность бромирования определяется силой внутримолекулярных водородных связей, разрушение одной из них через синтез метилового эфира усниновой кислоты существенно облегчает реакцию электрофильного бромирования по соседней ацетильной группе.

Реакцией бромпроизводных усниновой кислоты и её метилового эфира с тиолами, тиоамидами, тиомочевинами и тиосемикарбазидами синтезированы библиотеки новых серусодержащих производных усниновой кислоты. Показано, что реакция протекает по пути нуклеофильного замещения атома брома серуцентрированными нуклеофилами. Реакцией с тиолами получены тиоэфиры, дальнейшее окисление которых ведёт к сульфонам и сульфоксидам. Изучены возможности энантиоселективного окисления тиоэфиров в сульфоксиды, исследовано влияние структуры тиоэфира на диастереомерный избыток сульфоксида. Реакцией с тиоамидами, замещёнными тиомочевинами и замещёнными тиосемикарбазидами синтезированы производные усниновой кислоты, содержащие тиазольный цикл с варьированием заместителя в нём.

Изучены реакции бромпроизводных усниновой кислоты и её метилового эфира с О-, N-, и C- центрированными нуклеофилами. Показано,

что в зависимости от условий реакции взаимодействие с кислородцентрированными нуклеофилами протекает либо по пути внутримолекулярной циклизации, либо с нуклеофильным замещением атома брома и образованием эфиров, либо в случае дибромпроизводного усниновой кислоты по двум этим направлениям одновременно. Установлено, что реакция бромпроизводного усниновой кислоты с N- и C-центрированными нуклеофилами приводит лишь к продукту внутримолекулярной циклизации, взаимодействие с образованием новых C-N и C-C связей возможно лишь в реакции нуклеофильного замещения брома в бромпроизводном метилового эфира усниновой кислоты.

Разработан метод цианэтилирования усниновой кислоты, показано, что реакция идёт селективно по пути C-алкилирования в одной из двух ацильных групп. На основе усниновой кислоты и её производных синтезированы новые соединения, содержащие по два цианэтильных фрагмента.

Разработаны методы получения соединений с флавоноидными остовами на основе усниновой кислоты. Осуществлен четырёхстадийный синтез на базе остова усниновой кислоты соединений, содержащих структурный фрагмент халконов. Дальнейшей модификацией халконов синтезированы флавонолы, дигидрофлавонолы и флавононы. Исходя из бромпроизводного усниновой кислоты, по реакции с ароматическими и алифатическими альдегидами синтезированы соединения, содержащие структурный фрагмент ауранов и подобные им соединения.

Исследования, проведённые в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИОХ СО РАН, приоритетное направление V.48. Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний, проект V.48.1.4. Работа была поддержана следующими грантами и программами: гранты Российского фонда фундаментальных исследований № 130-03-00810 «Изучение фундаментальных закономерностей реакционной способности природных фенолов на примере усниновой кислоты. Получение новых хиральных производных» и № 16-03-00374 «Дизайн, синтез и исследование биологической активности потенциально терапевтически значимых соединений на основе конъюгатов природного полифенола усниновой кислоты и терпеноидов», государственный контракт № 12411.1008799.13.002 от 25 апреля 2012 г. «Доклинические исследования противотуберкулезного лекарственного средства на основе полусинтетических производных усниновой кислоты», Шифр «2.1 Кислота 2012»; государственный контракт № 14.604.21.0018 от 17 июля 2014 г. на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы

«Разработка ингибиторов ферментов репарации ДНК в качестве прототипов лекарственных препаратов для социально значимых заболеваний», государственный контракт № 16.512.11.2241 «Анализ роли поли(АДФ-рибозо)полимеразы 2 в репарации ДНК и поиск ингибиторов, проявляющих селективность к поли(АДФ-рибозо)полимеразам 1 или 2» от 12 июля 2011 года.

Практическая значимость работы заключается в разработке новых методов синтеза большого набора хиральных соединений на основе усниновой кислоты, многие из которых представляют интерес для фармакологических исследований. В результате биотестирования новых производных усниновой кислоты впервые выявлены соединения с высокой противотуберкулёзной активностью, с цитотоксическими свойствами в отношении опухолевых линий клеток крови, с выдающейся ингибирующей способностью по отношению к ферментам репарации ДНК, с вирусингибирующими свойствами в отношении вируса гриппа А, с существенным гипополидемическим потенциалом, а также соединения, проявляющие инсектицидную активность в комбинации с биоагентом. Для многих тестированных на биологическую активность соединений синтезированы оба энантиомера на основе (+)- и (-)-усниновой кислот. На часть практически важных результатов получены патентные свидетельства (8 патентов).

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

Публикации. По теме диссертации опубликовано: 33 публикации (25 статей, включая 3 обзора, в рецензируемых отечественных и международных журналах и 8 патентов), тезисы 20 докладов на российских и международных конференциях, созданы 3 лабораторных регламента.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на следующих конференциях: 2nd Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (Новосибирск, 2010), XIII Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010), Конференция с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2010), XIV Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2011), «Current topics in organic chemistry» (Novosibirsk, 2011), VII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2011), V Всероссийская конференция с международным участием «Новые достижения в химии и

химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 2012), Международная конференция «Биология – наука XXI века» (Москва, 2012), 3rd International Influenza Meeting (Münster, Germany, 2012), Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), X-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Tashkent-Bukhara, Republic Uzbekistan, 2013), Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) (Москва, 2013), 26th International Conference on Antiviral Research (ICAR) (San Francisco, CA, 2013), Научно-практическая конференция «Диагностика и профилактика инфекционных болезней» (Новосибирск, 2013), Siberian winter conference “Current topic in organic chemistry” (Шерегеш, Россия, 2015), Вторая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2015) (Новосибирск, 2015), IX Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Москва, 2015), Второй Междисциплинарной Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии – МедОргБиоХим2015 (МОБИ - Хим2015) (Крым, Новый свет, 2015).

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 334 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, главы о фармакологических исследованиях, экспериментальной части, выводов, перечня используемых сокращений и обозначений, списка литературы, включающего 338 наименований, и приложения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Описанные в работе химические превращения проведены, как правило, как для (+)-энантиомера усниновой кислоты (УК), так и для (-)-энантиомера. В этом разделе приведены схемы реакций на примере (+)-энантиомера УК, но, поскольку описанные химические модификации не затрагивают хиральный центр, то схемы применимы и для реакций (-)-энантиомера.

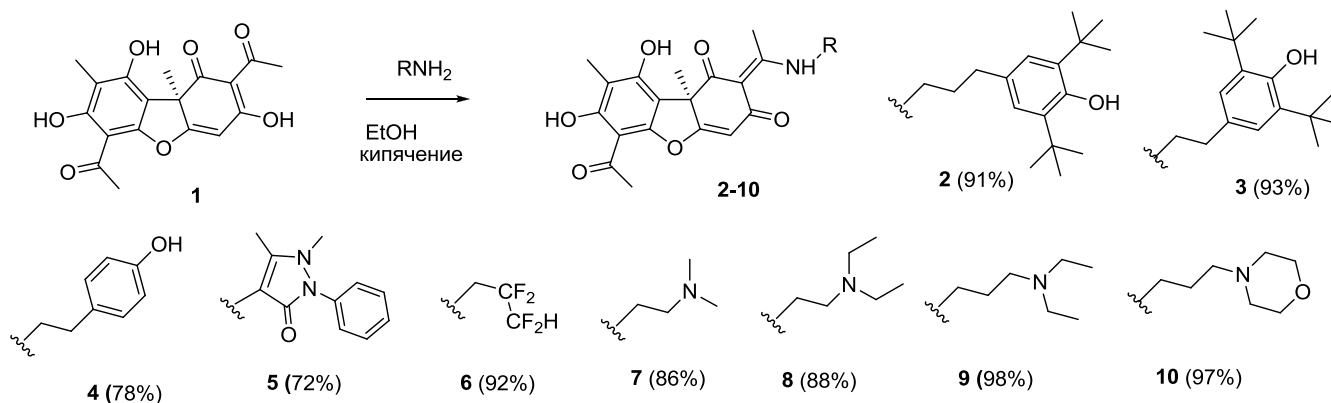
1. Реакции усниновой кислоты с соединениями, содержащими аминогруппу

1.1 Реакция усниновой кислоты с первичными аминами

Синтез аминопроизводных на основе УК описан ранее¹ и широко используется исследователями в качестве наиболее доступного метода функционализации этой молекулы с целью повысить её биологическую активность. Поскольку енаминовые производные УК зарекомендовали себя как перспективные биоактивные соединения, синтез которых актуален, нами были синтезированы новые производные обоих энантиомеров УК взаимодействием их с серией аминов.

Взаимодействием УК с аминами, взятыми в эквимольных количествах, кипячением в этиловом спирте в течение 2 часов, нами синтезированы соединения **2-10** с выходами 72-98% (схема 1).

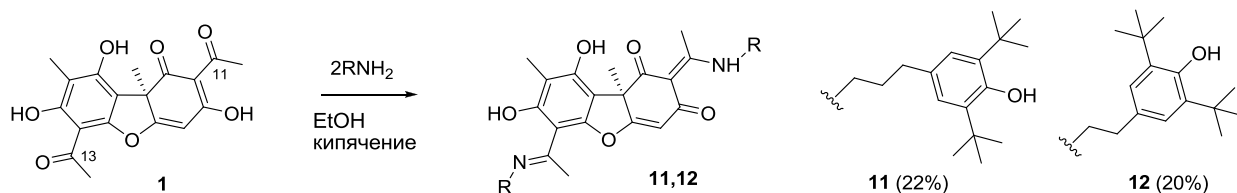
Схема 1.



Взаимодействие второй карбонильной группы ($C^{13}=O$) с амином имеет место только в реакции с алифатическими аминами и протекает после завершения реакции карбонильной группы ($C^{11}=O$). Продукты взаимодействия УК с двумя эквивалентами (4-(3-аминопропил)-2,6-ди-трет-бутилфенола и 4-(3-аминоэтил)-2,6-ди-трет-бутилфенола были синтезированы нами с выходами 22% и 20% соответственно (схема 2).

¹ Kutney J.P., Sanchez I.H. // Can. J. Chem. - 1976. - V. 54. - P. 2795-2803

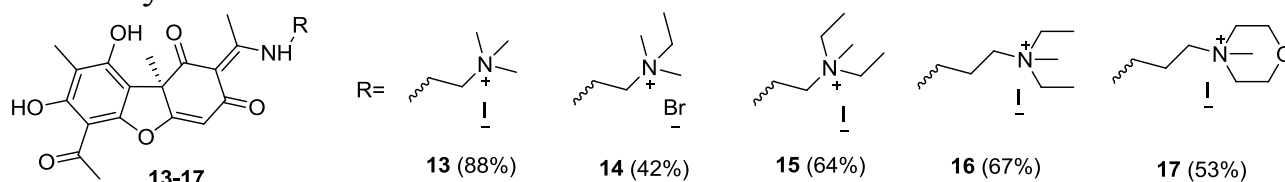
Схема 2.



Образование соединений **11** и **12**, протекает с формированием имина при присоединении второй молекулы амина по карбонильной группе ($C^{13}=O$).

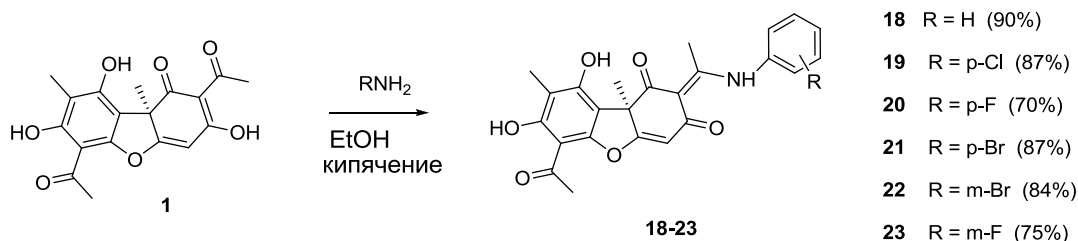
С целью получения новых биологически активных соединений был также синтезирован ряд соединений **13-17**, содержащих кватернизованный атом азота, взаимодействием соответствующих аминов **7-10** с алкилгалогенидами (рис. 1).

Рисунок 1.



Новые производные УК **18-23** были синтезированы взаимодействием УК с галогензамещёнными анилинами с варьированием положения заместителя в ароматическом кольце (схема 3).

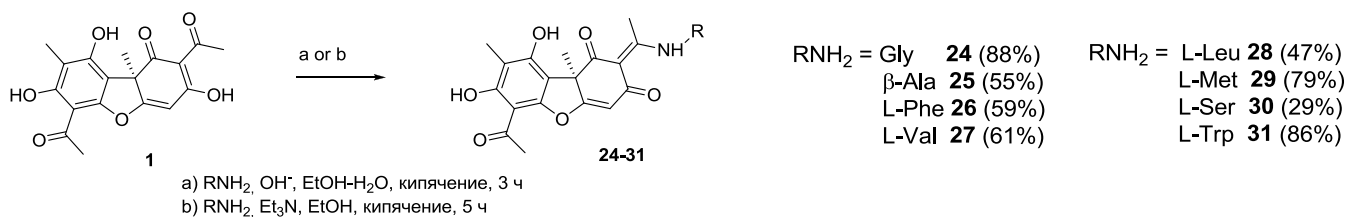
Схема 3



1.2 Реакция усниновой кислоты с аминокислотами

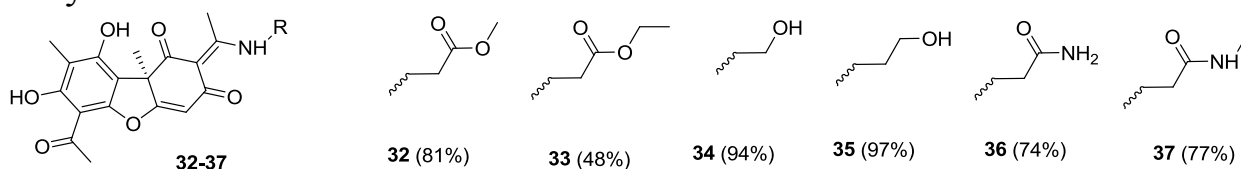
Реакции УК с аминокислотами до наших исследований не проводились. Нами установлено, что в отличие от взаимодействия с первичными аминами, когда реакция протекает при совместном кипячении реагентов в этиловом спирте, аминокислоты в таких условиях не вступают в реакцию. Нами разработана методика, позволяющая провести целевое взаимодействие, основанная на применении катализа основаниями. Показано, что реакция УК с глицином, β -аланином, L-фенилаланином, L-валином, L-лейцином, L-метионином, L-серином и L-триптофаном протекает при кипячении в водно-спиртовом растворе в присутствии либо щёлочи, либо триэтиламина, соединения **24-31** выделены с выходами 29-88% (схема 4).

Схема 4.



Соединение **25**, продукт конъюгации УК с β -аланином, обнаружило противовирусные свойства в отношении вируса гриппа в сочетании с низкой токсичностью. Для скрининга на активность в отношении вируса гриппа были синтезированы сходные по структуре с β -аланиновым производным **25** соединения **32-37** (рис. 2) по реакции УК с эфирами и амидами β -аланина и этанол- и пропаноламинами.

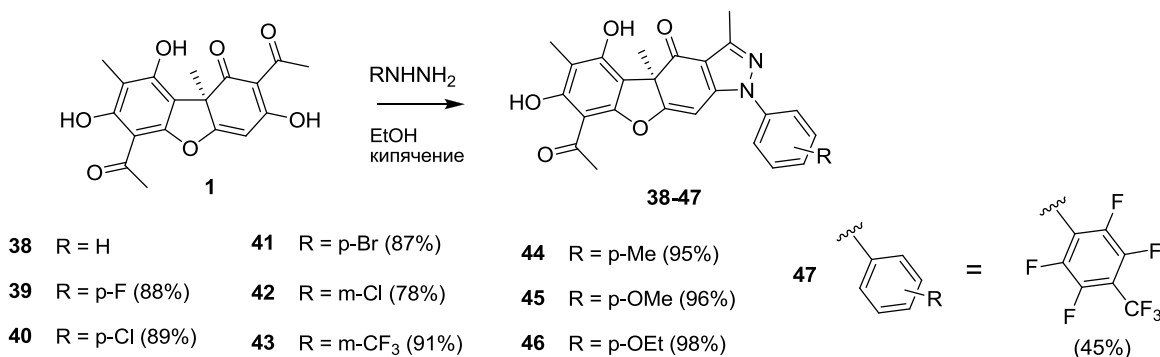
Рисунок 2.



1.3 Реакция усниновой кислоты с гидразинами

Ещё одна известная реакция модификации УК азотсодержащими нуклеофилами, носящая препаративный характер, это синтез пиразольных производных взаимодействием УК с гидразинами². Также как и взаимодействие с первичными аминами, реакция с фенилгидразином первоначально идёт по карбонильной группе ($\text{C}^{11}=\text{O}$), после чего протекает внутримолекулярная гетероциклизация и образование соединения **38** с пиразольным циклом (схема 5). Нами синтезированы соединения **39-47** по реакции (+)-УК с замещёнными фенилгидразинами (схема 5).

Схема 5.

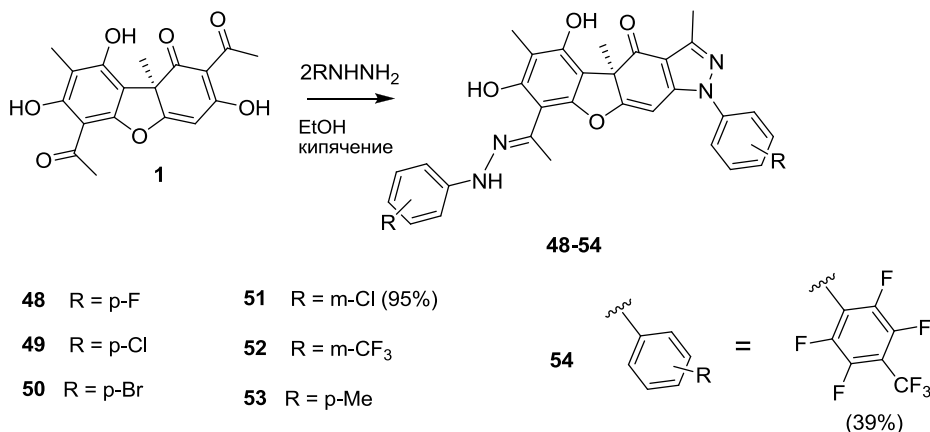


При введении в реакцию двух и более эквивалентов вторая молекула фенилгидразина реагирует с образованием гидразонов **48-54** (схема 6), однако реакционная способность второй карбонильной группы значительно

² Manaktala S.K., Neelakantan S., Seshadri T.R. // Indian J. Chem. - 1967. - V. 5. - P. 29-33.

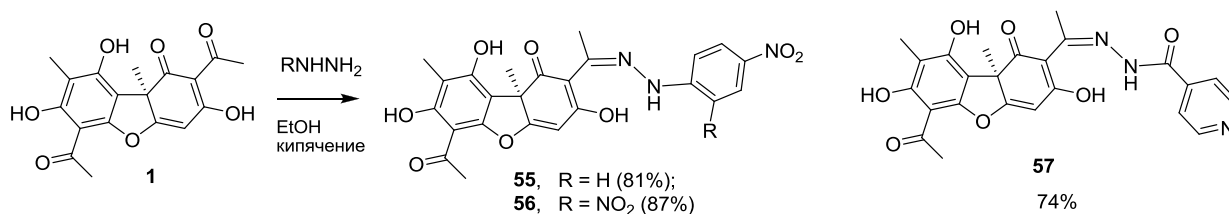
ниже, и в большинстве случаев даже при значительном избытке фенилгидразина не удалось полностью перевести УК в гидразоны. Соединения **48-54** получаются в виде единственного изомера и представляют собой *E*-изомеры фенилгидразонов.

Схема 6.



Нами обнаружено, что реакция с 4-нитро- и 2,4-динитро-замещёнными фенилгидразинами протекает несколько иначе, чем взаимодействие с галогензамещёнными фенилгидразинами. Не только не наблюдается взаимодействия со второй карбонильной группой, но и по группе (C¹¹=O) реакция протекает без замыкания пиразольного кольца с образованием соединений **55** и **56** (схема 7).

Схема 7.



Аналогично реакции с нитрофенилгидразинами (без замыкания пиразольного кольца) протекает реакция УК с изониазидом - гидразидом изоникотиновой кислоты. Изониазид является одним из противотуберкулёзных препаратов первого поколения, широко применяется в медицине, продукт **57** образуется с выходом 74% (схема 7).

Таким образом, с использованием реакции взаимодействия карбонильных групп УК с соединениями, содержащими первичную аминогруппу, синтезировано около 60 новых соединений, относящихся к структурным классам енаминов, гидразонов и пиразолов. Для выявления взаимосвязи «структура-активность» синтезированы ряды структурноподобных соединений. Предложена методика, позволяющая получать конъюгаты УК с аминокислотами.

2. Синтез эфиров усниновой кислоты

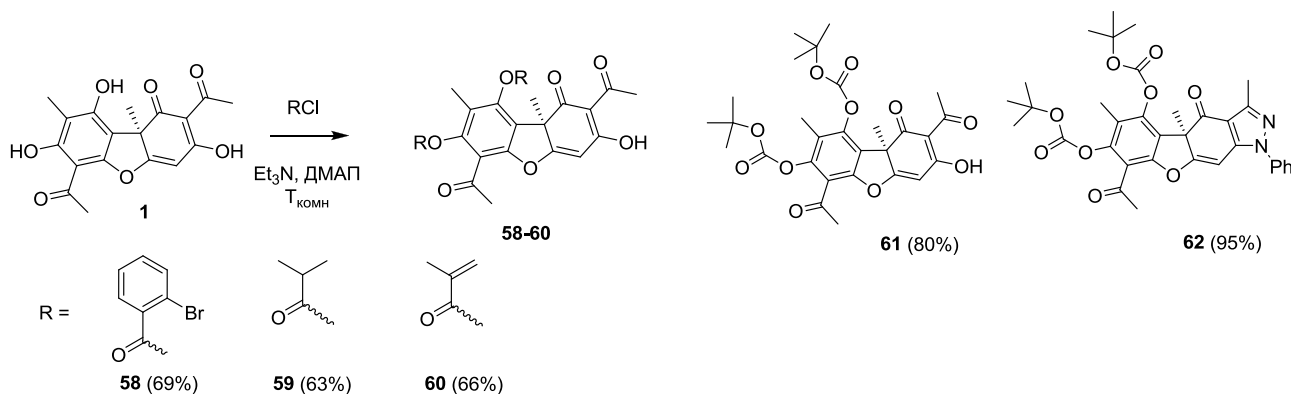
В литературе, посвящённой биологической активности УК, предполагается, что фенольная часть УК ответственна за её окислительно-восстановительные свойства. Модификация этого фрагмента, таким образом, также будет влиять на биологические свойства соединений, в том числе их качества как анти- или про-оксидантов. Кроме того получение эфиров УК по фенольным группам зачастую необходимо в качестве обеспечения устойчивости остова.

2.1 Синтез сложных эфиров усниновой кислоты

В литературе разработаны методы получения сложных эфиров по гидроксильным группам УК. Реакция этерификации протекает либо по обоим гидроксильным группам ароматического цикла (в реакции с уксусным ангидридом образуется соответствующий диацетат, либо в реакции с ароматическими хлорангидридами первоначально наблюдается образование эфиров енолов в цикле **C**, и лишь затем образуются эфиры в цикле **A** с получением в итоге тетразамещенных производных³.

Нами синтезированы новые сложные эфиры УК **58-60** по реакции с хлорангидридами: орто-бромбензойной кислоты (представитель ароматического ряда), изомасляной и метакриловой кислот (алифатические хлорангидриды). При проведении взаимодействия соответствующих хлорангидридов кислот с (+)-УК в присутствии пиридина при комнатной температуре в течение 3-4 часов было показано, что реакция протекает с образованием диэфиров исключительно по фенольным гидроксилам, соединения **58-60** выделены с выходами 63-69% (схема 8).

Схема 8.



В аналогичных условиях нами была проведена реакция (+)-УК и её пиразольного производного **38** с Woc_2O – распространенным реагентом для защиты фенольных групп *трет*-бутилоксикарбонильными, устойчивыми к гидролизу в щелочной среде, которая с привела к образованию соединений

³ Kutney J.P., Leman J.D., Salisbury P.J., Yee T. // Can. J. Chem. - 1984. - V.62. - P. 320-325.

61 и **62** соответственно с эфирными группами на фенольных гидроксилах (схема 8).

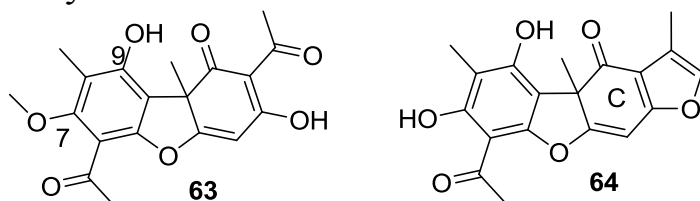
Таким образом, нами показано, что реакция УК как с ароматическими и алифатическими хлорангиридами, так и с ангидридом (ди-трет-бутилдикарбонатом) приводит к образованию диэфиров по фенольным группам УК.

2.2 Синтез простых эфиров усниновой кислоты

2.2.1 Взаимодействие усниновой кислоты и её производных с метилирующими агентами

В литературе неоднократно предпринимались попытки синтеза метилового эфира УК, целевой продукт **63** был получен авторами работы⁴ по реакции (+)-УК с иодистым метилом в кипящем ацетоне в присутствии K_2CO_3 с выходом 11% (рис. 27). Попытка тех же авторов получить метиловый эфир УК с помощью реакции (+)-УК с диазومتаном привела к образованию соединения **64**, содержащего аннелированный с кольцом С УК фурановый цикл, с небольшим выходом 14% (рис. 3).

Рисунок 3.

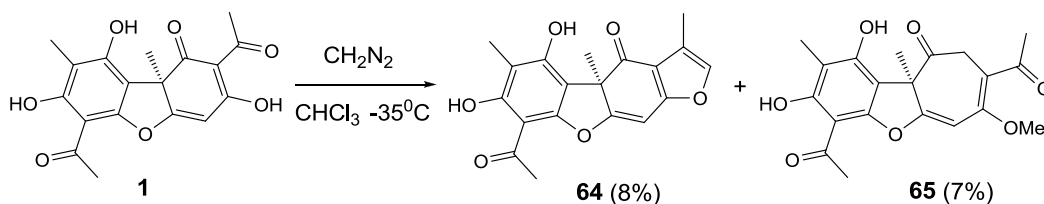


Нами была предложена модифицированная методика метилирования УК иодистым метилом. Реакцию проводили в ДМФА при комнатной температуре следующим образом. Сначала действием K_2CO_3 генерировали фенолят-анион УК в ДМФА при интенсивном перемешивании в течение двух часов. Признаком его образования служило постепенное изменение окраски раствора с желтого до зеленого. После чего добавляли многократный избыток йодистого метила и последующим перемешиванием в течение двух суток получали продукт **63** с выходом 82%.

Для выявления других продуктов реакции и с целью поиска условий для получения метиловых эфиров УК по другим её гидроксильным группам нами было исследовано взаимодействие (+)-УК с диазومتаном при более низкой температуре. При обработке (+)-УК эфирным раствором диазометана в течение 5 часов при температуре $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ происходит бурная реакция с образованием сложной смеси продуктов, из которой были выделены соединения **64** и **65** с выходами 8% и 7% (схема 9). Продукт **65** образуется в результате метилирования енольного гидроксила и расширения цикла С УК.

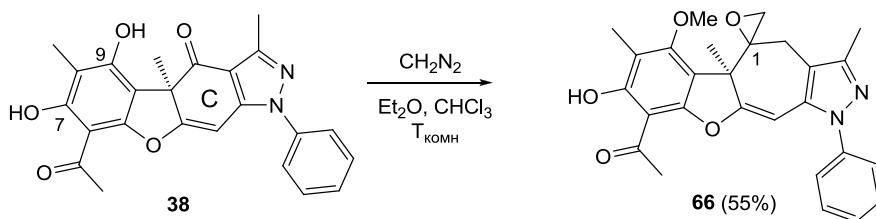
⁴ Bertilsson L., Wachtmeister C. // Acta Chem. Scand. - 1968. - V. 22. - P. 1791-1800.

Схема 9.



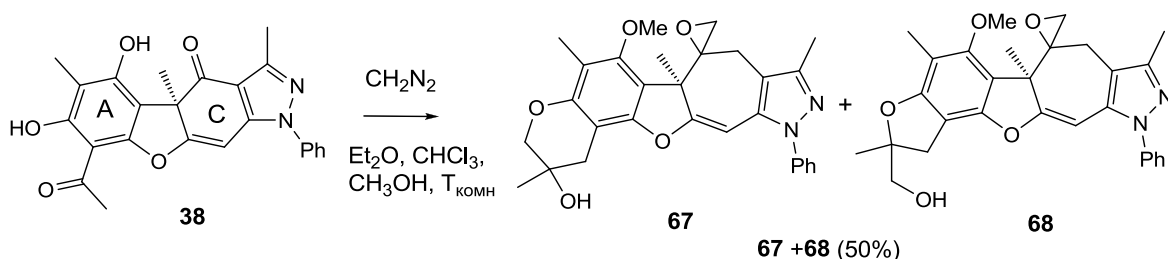
Возможность получения метиловых эфиров по фенольным группам была изучена нами на примере реакции с диазометаном пиразольного производного УК, в котором отсутствует енольный гидроксил в кольце С УК, и, следовательно, не реализуется путь образования соединения **65**. Взаимодействие с диазометаном при комнатной температуре пиразольного производного **38** привело наряду с метилированием фенольного гидроксильного $\text{C}^9\text{-OH}$ к расширению цикла С, а также образованию оксиранового цикла из карбонильной группы ($\text{C}^1=\text{O}$). Соединение **66** образуется в качестве основного продукта, и было выделено с выходом 55% после хроматографии (схема 10). По данным спектров ЯМР оно существует в виде единственного стереоизомера.

Схема 10.



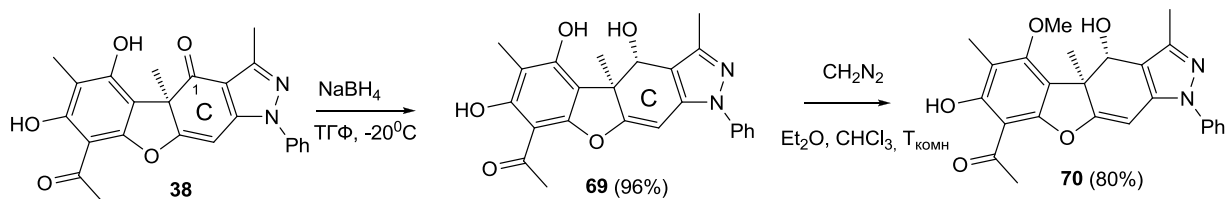
Реакция соединения **38** с эфирным раствором диазометана в смеси хлороформа и метанола (1:1) привела к образованию в качестве основных продуктов соединений **67** и **68** (выделены в виде смеси, соотношение 3:2 по спектру ЯМР ^1H) с суммарным выходом около 50% (схема 11).

Схема 11



Чтобы избежать трансформаций цикла С, мы вводили в реакцию с диазометаном соединение **69**, содержащее вместо карбонильной группы ($\text{C}^1=\text{O}$) гидроксильную. Диазометан реагирует с соединением **69** с образованием монометилованного продукта **70**. Как и предполагалось, в этом случае не происходит трансформаций в цикле С субстрата, при этом метилирование протекает селективно с образованием $\text{C}^9\text{-O-}$ метилированного производного (схема 12).

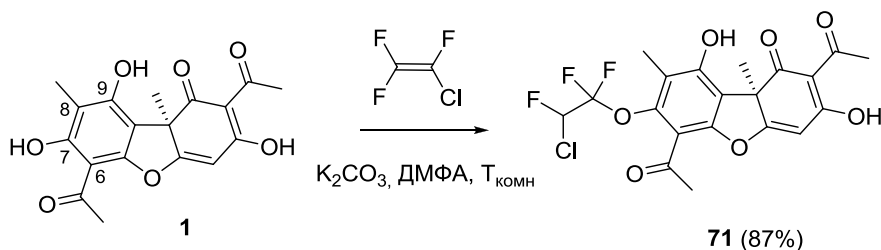
Схема 12.



2.2.2 Синтез простых эфиров усниновой кислоты реакцией с перфторолефинами

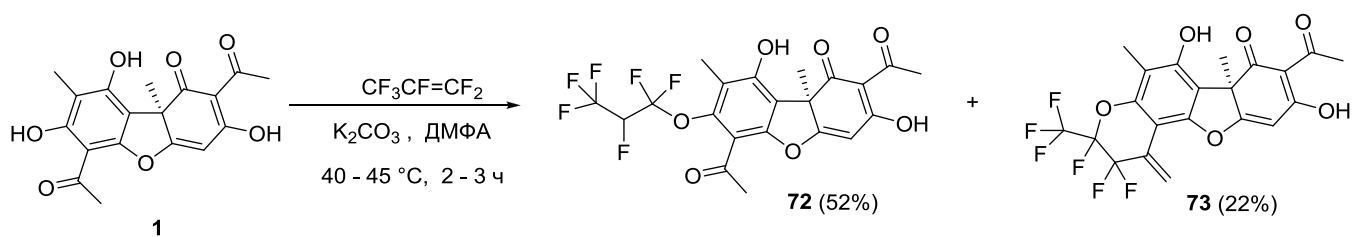
Показано, что при взаимодействии УК с фторсодержащим олефином - трифторхлорэтиленом в ДМФА реакция идёт по пути присоединения C^7 -ОН-группы по кратной связи полифторолефина. В результате реакции образуется соединение **71** с выходом 87% (схема 13).

Схема 13



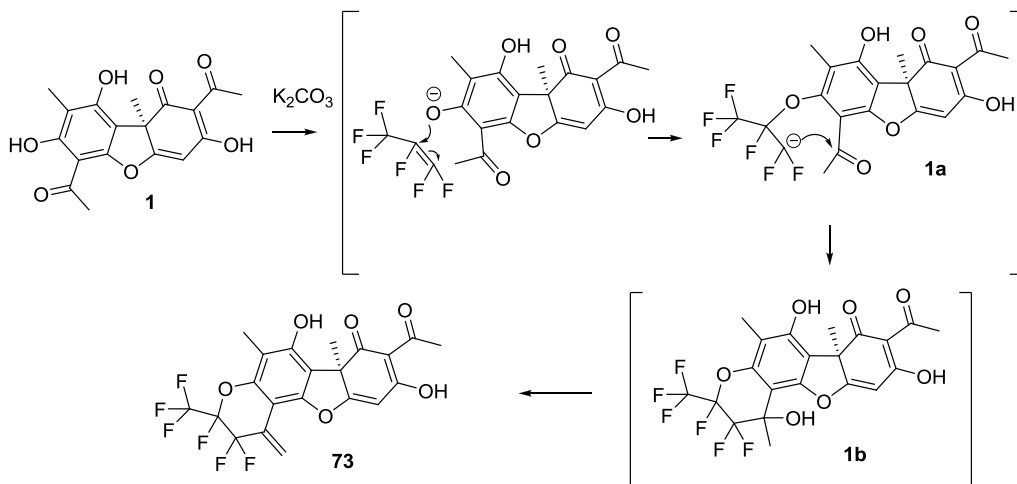
Реакция с терминальным перфторолефином гексафторпропиленом в ДМФА в присутствии K_2CO_3 протекает не столь однозначно. Преимущественно образуется продукт присоединения по двойной связи перфторолефина соединение **72** (выход 52%). Из реакционной смеси также выделено с выходом 22% соединение **73** - продукт с аннелированным циклу А УК пирановым фрагментом (схема 14).

Схема 14.



Образование соединения **73** с аннелированным кольцу С УК пирановым циклом, по-видимому, протекает через карбанион **1a**, образующийся путём атаки фенолят-аниона УК по интернальному атому углерода двойной связи перфторпропилена. Последующие нуклеофильная атака образующегося карбаниона **1a** по атому углерода карбонильной группы УК и дегидратация образующегося третичного спирта **1b** приводят к тетрациклическому соединению **73** (схема 15).

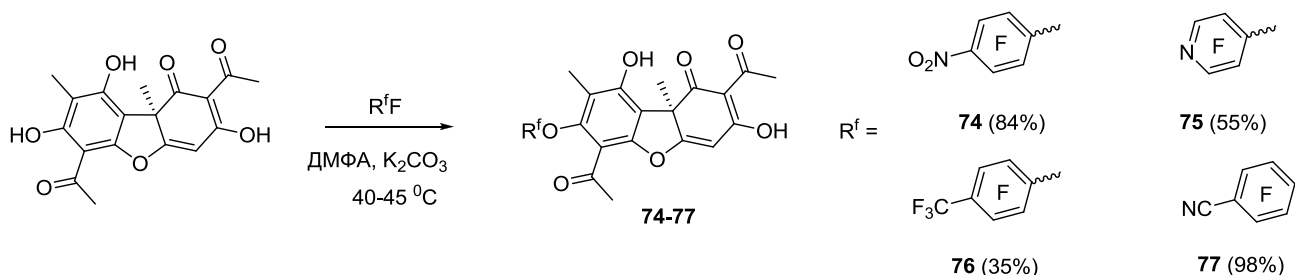
Схема 15.



2.2.3 Синтез простых эфиров усниновой кислоты реакцией с перфторароматическими соединениями

Известно, что перфторароматические соединения вступают в реакции нуклеофильного замещения. Для реакции О-арилирования нами были выбраны соединения, содержащие акцепторный заместитель — перфторнитробензол, перфторпиридин, перфтортолуол и перфторированный цианобензол. В ходе исследования было установлено, что при взаимодействии (+)-УК с полифторароматическими производными в системе K_2CO_3 -ДМФА образуются продукты нуклеофильного замещения по гидроксильной группе 7-ого атома углерода УК **74-77** (схема 16).

Схема 16.



Во всех случаях протекает замещение атома фтора только в пара-положении к заместителю в перфторароматических соединениях.

Таким образом, была модифицирована методика получения метилового эфира по 7-ому фенольному гидроксилу, что привело к повышению выхода реакции с 11 до 82%. Также получены полифторсодержащие эфиры УК по 7-ому фенольному гидроксилу реакцией УК с перфторолефинами и перфторароматическими соединениями. Метилловый эфир по 9-ому фенольному гидроксилу удалось получить действием диазометана и только на основе тех производных УК, в которых разрушена соответствующая водородная связь. В ходе изучения реакции взаимодействия УК и её производных с диазометаном были получены новые производные УК, в

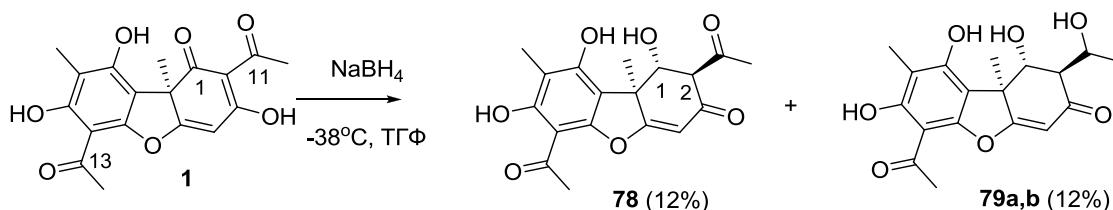
результате протекания сразу нескольких реакций и взаимодействии с субстратами двух, трёх или даже пяти молекул диазометана

3. Реакции взаимодействия усниновой кислоты с комплексными гидридами бора

В структуре УК присутствует несколько фрагментов, способных подвергаться восстановлению различными восстановителями. Известно⁵, что реакция восстановления УК H_2/Pd приводит с количественным выходом к восстановлению двойной связи C^4-C^{4a} . Однако в литературе нет сведений по восстановлению карбонильных групп УК.

Нами впервые изучены реакции взаимодействия УК и её производных с комплексными гидридами бора. Установлено, что реакция УК с боргидридом натрия в ТГФ при комнатной температуре протекает крайне неселективно с образованием многокомпонентной смеси продуктов. Понижение температуры реакции до $-38^\circ C$ приводит к упрощению реакционной смеси. После реакции из реакционной смеси были выделены продукты восстановления карбонильной группы $C^1=O$ (соединение **78**) и двух карбонильных групп $C^1=O$ и $C^{11}=O$ (соединение **79a,b**) с общим выходом 57% (схема 17).

Схема 17.



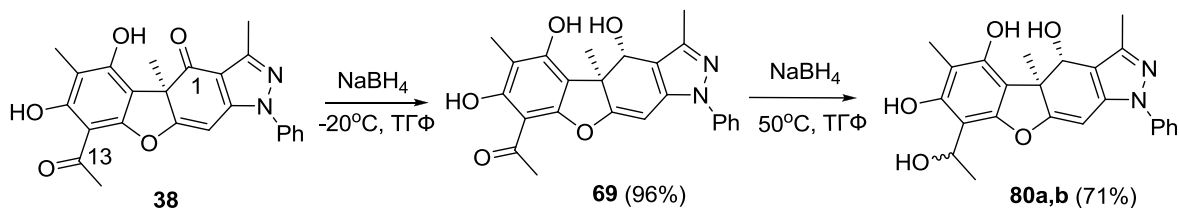
Установлено, что восстановление по карбонильной группе $C^1=O$ протекает стереоселективно, менее селективно протекает восстановление по карбонильной группе $C^{11}=O$, соединение **79** представляет собой смесь стереоизомеров с явным преобладанием одного из них.

Поскольку наличие трёх карбонильных групп в УК способствует неселективному восстановлению и экзоциклическая карбонильная группа в кольце С, по-видимому, вносит основной вклад в вариабельность, то её исключение из реакции позволило бы упростить реакционную смесь и получить продукты восстановления карбонильной группы $C^{13}=O$. И, действительно, при восстановлении в аналогичных условиях пиразольного производного **38** получен единственный продукт реакции - соединение **69**, результат восстановления карбонильной группы $C^1=O$ (схема 18). Реакция протекает стереоселективно. Дальнейшее повышение температуры до $50^\circ C$ приводит к реакции соединения **69** с избытком боргидрида натрия с образованием соединения **80a,b** - продукта восстановления карбонильной

⁵ Shibata S., Takahashi K., Tanaka Y. // Chem. Pharm. Bull. - 1956. - V. 23. - P. 623-628.

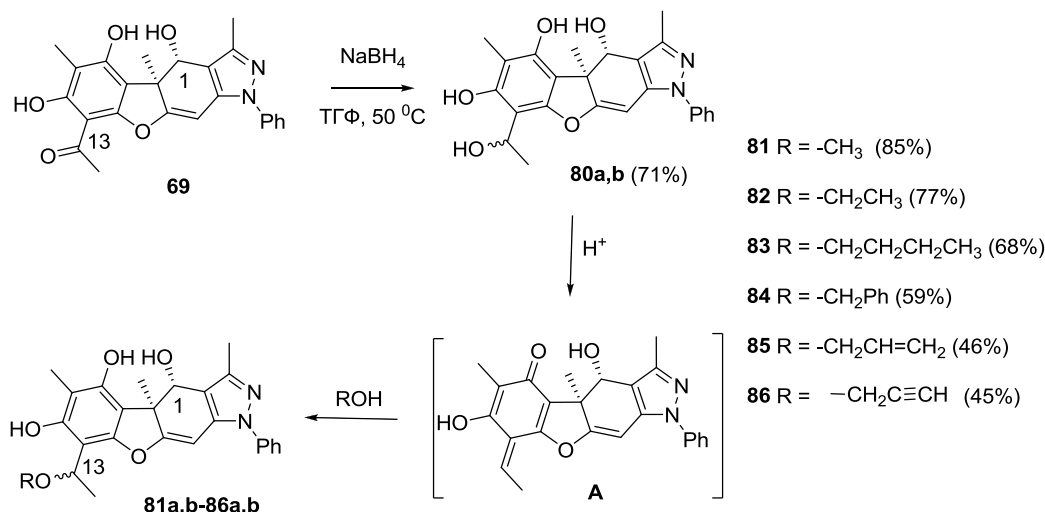
группы $C^{13}=O$ (выход 71%, смесь стереоизомеров по центру $C^{13} \sim 40:60$ по данным ЯМР 1H).

Схема 18.



Более низкий (71%) выход продуктов восстановления карбонильной группы $C^{13}=O$, чем выход продукта при восстановлении карбонильной группы $C^1=O$ (96%) может быть связан с тем, что при обработке реакционной смеси раствором HCl , используемой для удаления избытка восстановителя после реакции, может генерироваться *para*-хинонметидный реакционноспособный интермедиат **A** (схема 19). Эта частица может быть ответственна за протекающие побочные реакции, в основном реакции самоконденсации, что и приводит к снижению выхода целевых продуктов.

Схема 19.

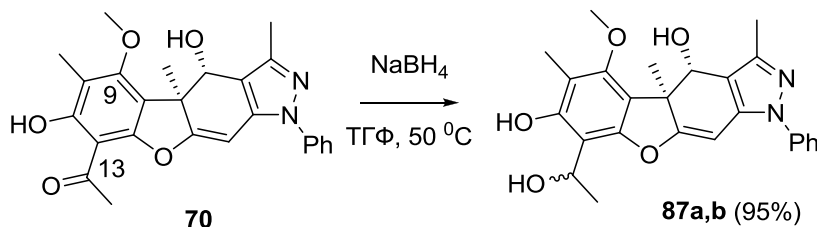


В присутствии в реакционной среде нуклеофила *para*-хинонметидная частица **A** может предпочтительно реагировать с ним, не вступая в реакции самоконденсации. И, действительно, нами было обнаружено, что при добавлении на этапе обработки реакционной смеси соляной кислоты метилового или этилового спиртов происходит образование простых эфиров, соответственно, **81a,b** и **82a,b** (смесь диастереомерных соединений), причем выход образующихся эфиров действительно выше, чем спиртов **80a,b** (схема 19). Спектр применения реакции был расширен путем вовлечения в реакцию *n*-бутилового, бензилового, аллилового и пропаргилового спиртов, выходы соответствующих эфиров **83a,b-86a,b** более умеренные.

Для подтверждения предположения о подобном механизме реакций образования соединений **81a,b-86a,b** нами было использовано полученное ранее соединение **70**, содержащее в положении 9 метокси-группу, и,

следовательно, не дающее в кислой среде *пара*-хинонметидную частицу. Восстановление соединения **70** боргидридом натрия протекает практически без побочных реакций, при нагревании в ТГФ хорошо восстанавливается карбонильная группа $C^{13}=O$ с образованием соединения **87a,b** (схема 20) с высоким выходом 95%, что подтверждает наше предположение о влиянии *пара*-хинонметидной частицы **A** на ход реакции.

Схема 20.

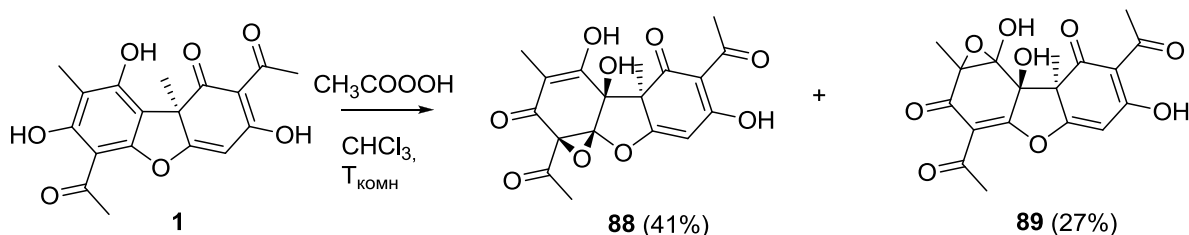


Таким образом, показано, что восстановление карбонильных групп УК боргидридом натрия проходит последовательно. Наиболее реакционноспособна эндоциклическая карбонильная группа ($C^1=O$), восстановление которой протекает стереоселективно. Карбонильная группа ($C^{13}=O$) восстанавливается лишь при повышенной температуре и не стереоселективно, что показано нами на примере реакции с боргидридом натрия пиразольного производного УК. Обнаружено, что восстановление ацетофеноновой карбонильной группы в пиразольном производном УК боргидридом натрия в присутствии спиртов протекает с образованием смесей диастереомерных простых эфиров. Обнаруженные закономерности позволяют предположить, что реакция восстановления карбонильной группы ($C^{13}=O$) протекает через образование *пара*-хинонметидного интермедиата, что открывает новые синтетические возможности для производных УК.

4. Реакции окисления усниновой кислоты и её производных

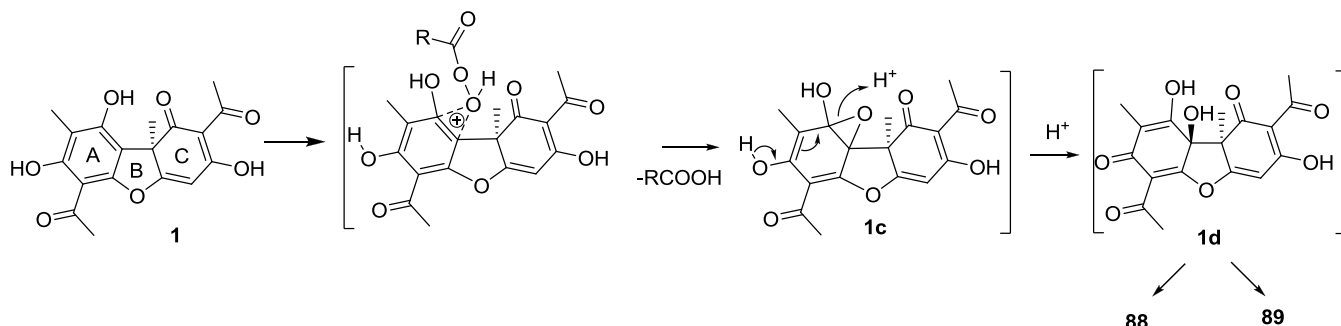
Обнаружена необычная реакция окисления УК при действии на неё органических надкислот (*мета*-хлорнадбензойной, надуксусной и мононадфталевой), при этом окислению подвергся резорциновый цикл **A** молекулы УК. Реакция протекает в хлороформе при комнатной температуре с образованием двух соединений. Соединения **88** и **89** выделены с выходами 41% и 27% соответственно (схема 21).

Схема 21.



Возможный механизм реакции окисления УК **1** надкислотами (схема 22) включает на первой стадии электрофильную атаку пероксигруппы надкислоты с образованием интермедиата **1c**, который в дальнейшем раскрывается, а промежуточно образующийся диол **1d** эпоксируется либо по связи C^{5a}-C⁶, либо по связи C⁸-C⁹ с образованием, соответственно, соединений **88** и **89**.

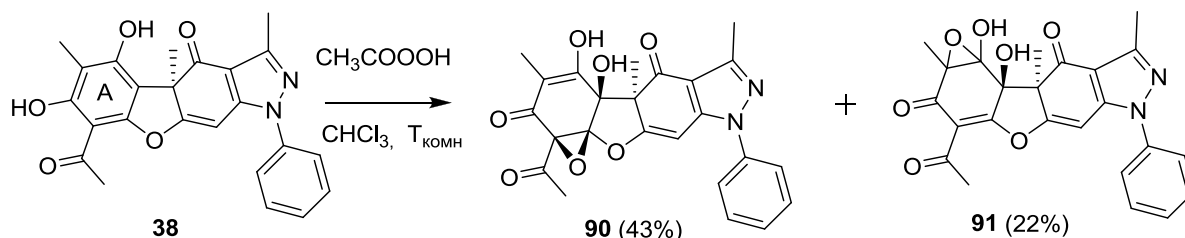
Схема 22.



Структура соединения **88**, в том числе конфигурация эпоксидного цикла в нем, подтверждается данными РСА.

Пиразольное производное УК - соединение **38**, так же, как и УК, окисляется по резорциновому циклу А. При этом, образуются соединения **90** и **91**, выделенные с выходами 43 и 22 % соответственно (схема 23).

Схема 23.



Таким образом, окисление УК и ее пиразольного производного органическими надкислотами происходит по кольцу А с разрушением ароматической системы и образованием соединений, содержащих эпоксидные циклы.

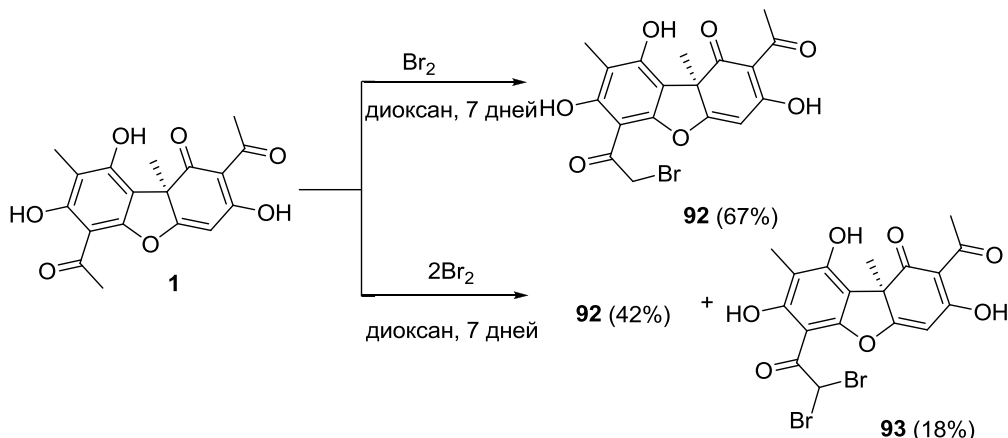
5. Бромирование усниновой кислоты и её производных

Галогенпроизводные УК - одни из наиболее удобных и ключевых соединений для её дальнейшей функционализации и проведения синтетических трансформаций, направленных на получение новых потенциально биологически активных соединений. В литературе нет сведений о галогенпроизводных УК.

Нами было впервые осуществлено бромирование УК. Реакция протекает в диоксане с использованием двукратного избытка брома в присутствии HBr, достаточно высокий уровень конверсии достигается через

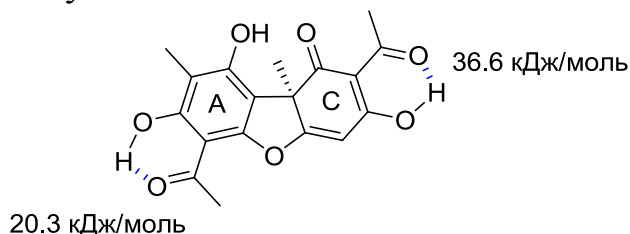
7 суток. При этом, из двух ацетильных групп способных вступить в реакцию в этих условиях бромруется группа, находящаяся в ароматическом цикле **A**. В результате реакции, протекающей при комнатной температуре в течение 7 суток, было выделено соединение **92** с выходом 67% после колоночной хроматографии (схема 24). Повышение содержания брома в реакционной смеси до трехкратного избытка относительно УК, способствует образованию дибромпроизводного **93** (соотношение соединений **92** и **93** – 7:3 по спектру ^1H ЯМР).

Схема 24.



Реакция бромирования УК в указанных условиях примечательна тем, что продуктов бромирования ацетильной группы в цикле **C** не наблюдалось. В соответствии с теоретическими представлениями о механизме бромирования, протекающего через образование енольной формы ацетильного фрагмента, формирование енола существенно затрудняется водородными связями. Известно, что все карбонильные группы УК участвуют в образовании внутримолекулярных водородных связей, самой прочной из которых является связь экзоциклической карбонильной группы цикла **C**, водородная связь карбонильной группы в цикле **A** менее прочна (рис. 4).

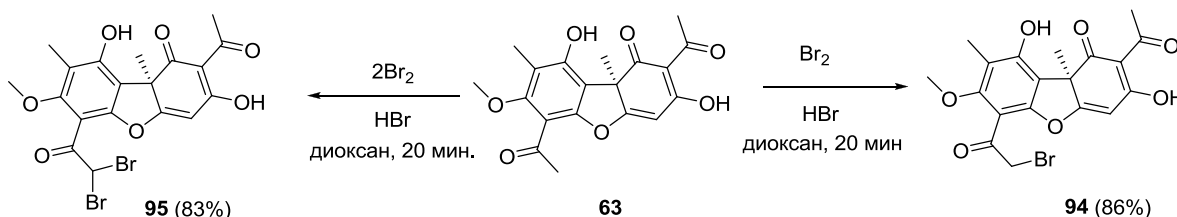
Рисунок 4.



По-видимому, сила водородных связей дифференцирует реакционную способность этих групп в реакции электрофильного бромирования. Формирование енола должно облегчаться разрушением водородной связи, например, при проведении реакции бромирования соединения **63**, гидроксильная группа которого при C^7 модифицирована в метоксигруппу. Соединение **63** показало существенно бо́льшую активность в реакции бромирования, чем исходная УК. При мольном соотношении реагентов 1:1

реакция протекает в течение 20 минут при комнатной температуре (схема 25).

Схема 25.



В отличие от реакции бромирования УК взаимодействие соединения **63** с бромом протекает при полной его конверсии, а продукт монобромирования **94** образуется селективно без примеси дибромпроизводного. Дибромпроизводное метилового эфира УК **95** было получено нами в аналогичных условиях при использовании двукратного количества брома с выходом 83% (схема 25).

Таким образом, нами показано, что бромирование УК протекает по ацетильной группе в кольце А с образованием смеси моно- и дибромпроизводных УК. Установлено, что направление бромирования определяется силой внутримолекулярных водородных связей, в реакцию вовлекается ацетильная группа в цикле А, водородная связь которой менее прочна. Разрушение этой связи через формирование метоксипроизводного УК существенно облегчает реакцию электрофильного бромирования по этой группе. Дозирование брома в реакции бромирования метилового эфира УК позволяет получать с высокими выходами соответствующие моно- и дибромпроизводные.

6. Синтез новых соединений модификацией бромпроизводных усниновой кислоты.

Бромпроизводные УК и её метилового эфира являются многообещающими синтонами для дальнейшей химической модификации. Известно, что α -фенацилбромиды довольно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения с О-, N-, S-нуклеофилами.

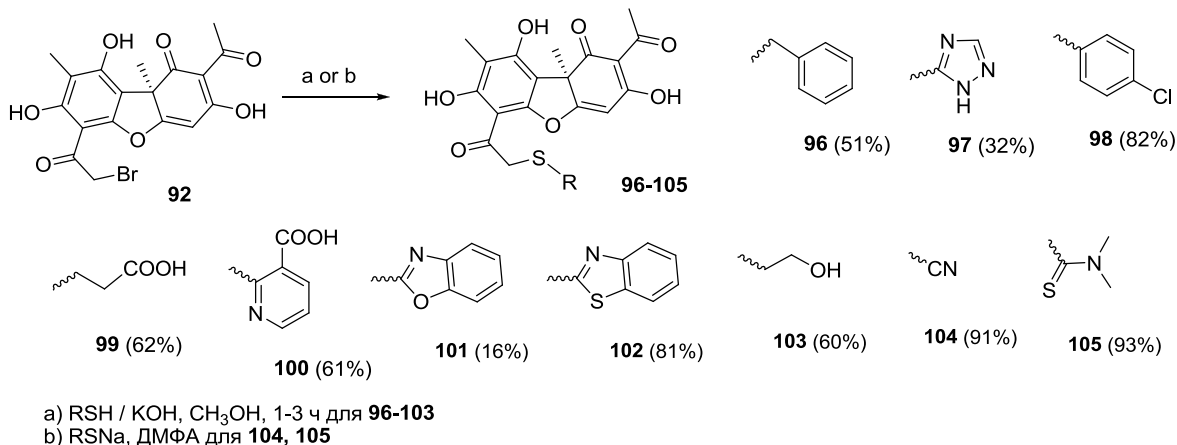
6.1 Синтез серусодержащих производных усниновой кислоты и их модификация

6.1.1 Синтез тиоэфиров на основе усниновой кислоты

Бромпроизводные УК и её метилового эфира вводили в реакцию с некоторыми серуцентрированными нуклеофилами – тиолами ароматического, алифатического и гетероциклического рядов (схема 33). Нами показано, что реакция бромпроизводного УК **92** с соответствующими

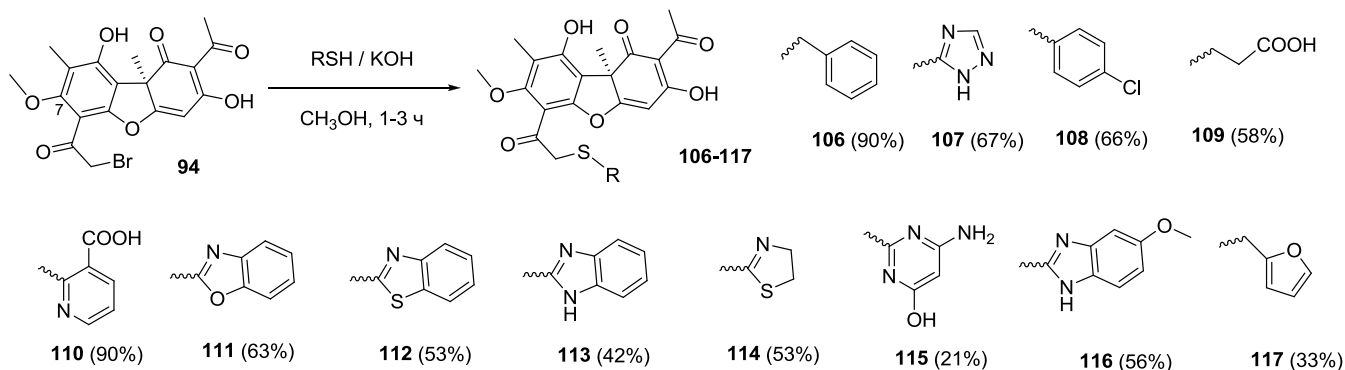
тиолами в присутствии КОН протекает при комнатной температуре, с полной конверсией, с образованием в качестве основных продуктов соответствующих α -фенацисульфидов **96-105** с выходами 16-93% (схема 26).

Схема 26.



Аналогично бромпроизводному УК **92**, бромпроизводное её метилового эфира **94** также легко реагирует с тиолами с образованием тиоэфиров **106-117** (схема 27).

Схема 27.

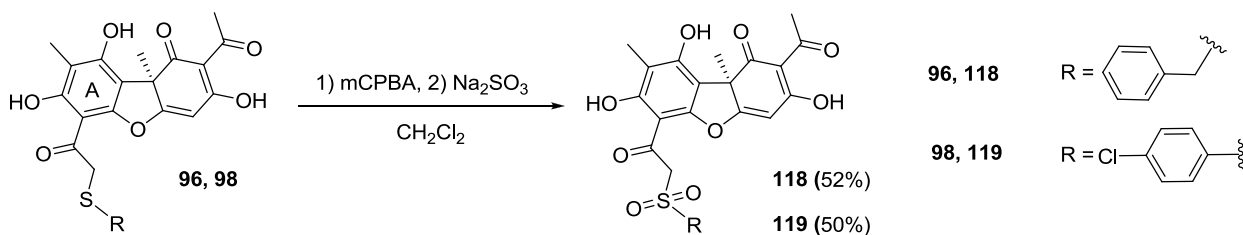


Таким образом, на основе бромпроизводных УК и её метилового эфира реакцией с тиолами нами был осуществлен синтез α -фенацисульфидов.

6.1.2 Синтез сульфонов на основе урсниновой кислоты

Введение сульфогруппы в молекулу, как правило, сопровождается снижением токсичности и повышением растворимости в воде, что немаловажно для биологически активных соединений. Нами разработана методика окисления тиоэфиров на основе УК до сульфонов путём взаимодействия первых с надкислотами. Сульфиды **96** и **98** были окислены избытком *мета*-хлорнадбензойной кислоты до соответствующих сульфонов **118** и **119**, выделенных с выходами 52 и 50% соответственно (схема 28).

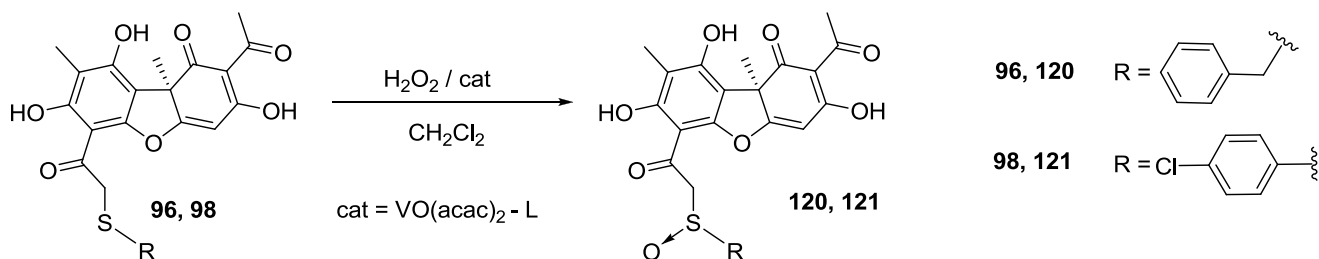
Схема 28.



6.1.3 Синтез сульфоксидов на основе усниновой кислоты

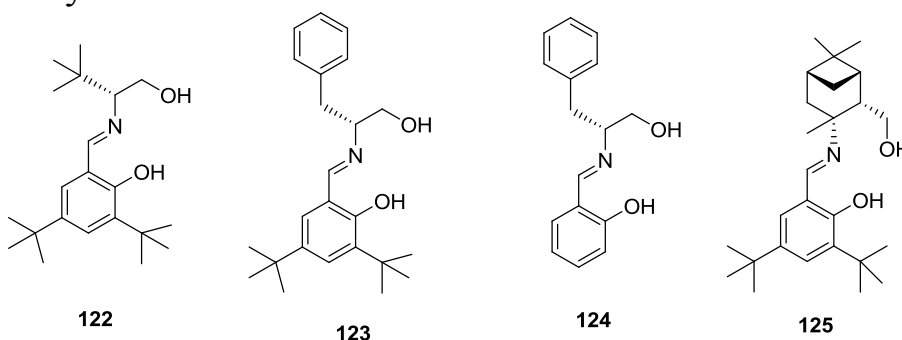
Интерес к оптически чистым и энантиомерно обогащенным сульфоксидам с хиральным атомом серы во многом обусловлен их специфической биологической активностью. Нами показано, что перекись водорода в хлористом метиле в присутствии VO(acac)₂ окисляет сульфиды **96** и **98** до смеси диастереомерных сульфоксидов **120** и **121** (схема 29) в соотношении 1:1 (по данным спектров ¹H ЯМР).

Схема 29



Для проведения хирального окисления использовались лиганды - салицилальдимины, полученные на основе хиральных аминоспиртов **122-125** (рис. 5).

Рисунок 5.



В присутствии 1 моль % VO(acac)₂ и такого же количества хирального лиганда реакция окисления соединений **96** и **98** завершалась образованием сульфоксидов с различным диастереомерным избытком (*de*). Данные по этим экспериментам приведены в таблице 1.

Таблица 1. Диастереомерный избыток продуктов при хиральном сульфоксидировании тиоэфиров **(+)-96** и **(+)-98**.

исходное соединение	лиганд	<i>de</i> , %	продукт
96	122	14	120
98		58	121
96	123	10	120
98		50	121
96	124	-10*	120
98		46	121
96	125	10	120
98		5	121
* в смеси преобладает другой диастереомер			

Как видно из таблицы 1 реакция окисления соединения **98** с лигандами **122-125** приводит к продуктам с более высокими *de*, чем для **96**. Это, очевидно, обусловлено тем, что атом серы в сульфиде **98** находится в стерически более затрудненном положении, чем в соединении **96**, что обеспечивает свободный подход окисляющего агента преимущественно с одной стороны молекулы. Наиболее высокие значения *de* получились для реакций с лигандом **122**. Из сравнения данных окисления обоих тиоэфиров с лигандами **123** и **124** можно также отметить, что отсутствие объёмных заместителей в ароматическом фрагменте лиганда почти не оказывает влияние на стереохимию окисления соединения **98**, в большей степени влияет на окисление сульфида **96**, что в итоге приводит к преобладанию в смеси продуктов реакции другого диастереомера.

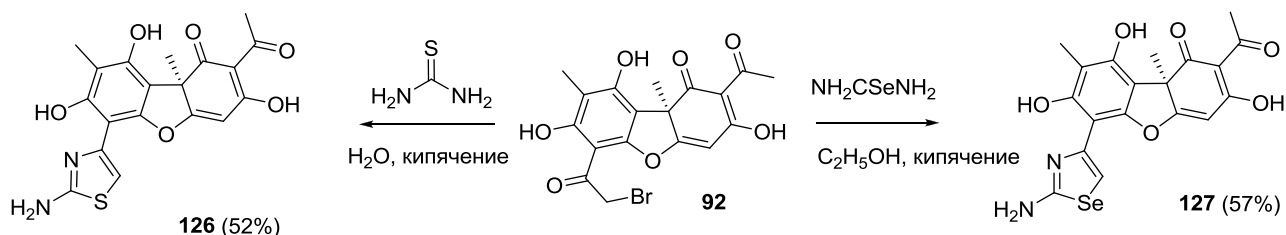
Таким образом, энантиоселективным окислением прохиральных сульфидов на основе УК нами были синтезированы соответствующие сульфоксиды с использованием в качестве катализатора ванадил ацетилацетоната с рядом хиральных органических лигандов.

6.1.4 Синтез тиазолов и селеноазолов на основе усниновой кислоты

С целью получения производных УК, включающих в структуру тиазольный цикл, нами были проведена реакция бромпроизводного УК **92** с тиомочевинной. Аминотиазольное производное **126** с выходом 52% образуется при кипячении в воде в течение 2 часов (схема 30). Строение соединения **126** было подтверждено данными РСА. Замещение атома брома селеносодержащими соединениями происходит, по-видимому, аналогично замещению серусодержащими нуклеофилами. Реакция с селеномочевинной бромпроизводного УК **92** приводит к образованию соединения **127**,

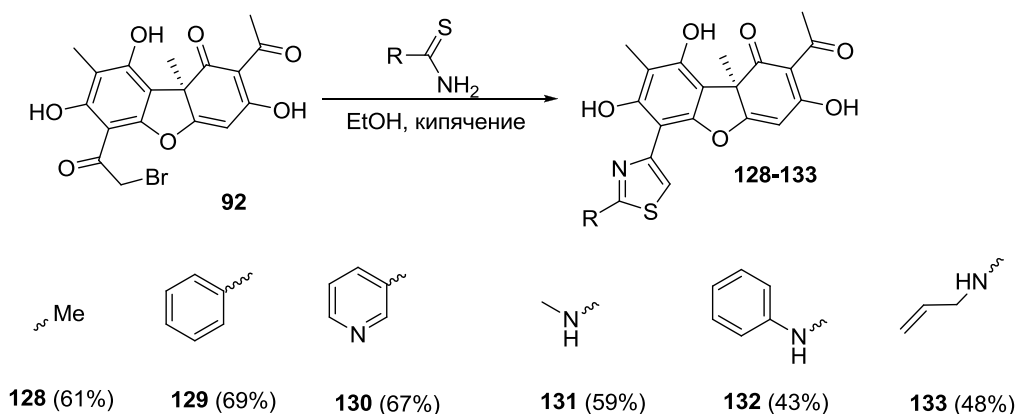
содержащих селеноазольный цикл (схема 30). Структура соединения **127** также была подтверждена данными РСА.

Схема 30.



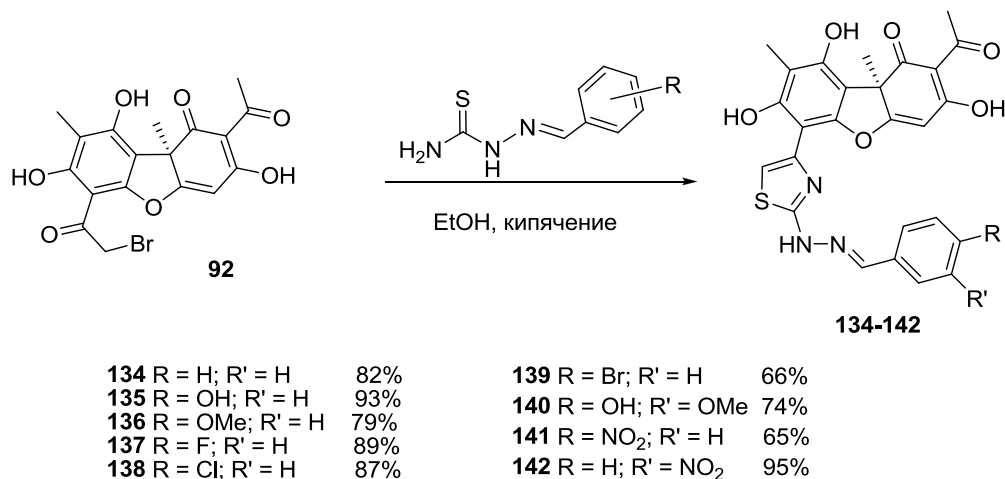
Оба энантиомера соединения **126** проявили высокую активность в отношении микобактерий *M. smegmatis* и *M. tuberculosis*. С целью поиска активных антимикобактериальных производных УК нами были синтезированы другие тиазолсодержащие соединения **128-133** по реакции соединения **92** с соответствующими тиамидами и замещенными мочевины (схема 31).

Схема 31.



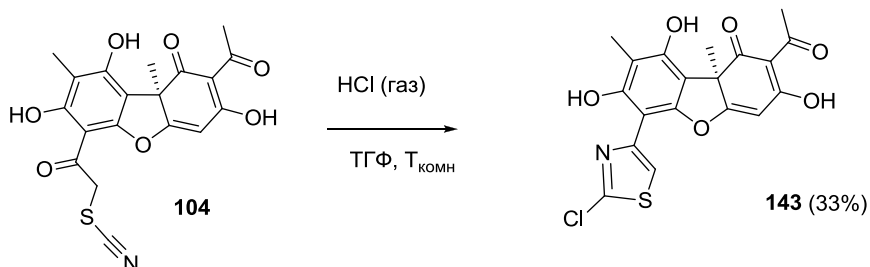
Ещё один тип веществ, взаимодействие которых с α -фенацилбромидами приводит к формированию замещённого тиазольного цикла, тиосемикарбазоны альдегидов. С использованием данного синтетического подхода для бромпроизводного УК **92** и набора тиосемикарбазонов бензальдегидов получены соединения **134-142** (схема 32).

Схема 32.



Альтернативный путь формирования тиазольного цикла был использован нами для получения соединения **143**. Синтетическая трансформация тиоэфира **104** под действием газообразного HCl приводит к образованию хлорзамещённого тиазола **143** (схема 33).

Схема 33.

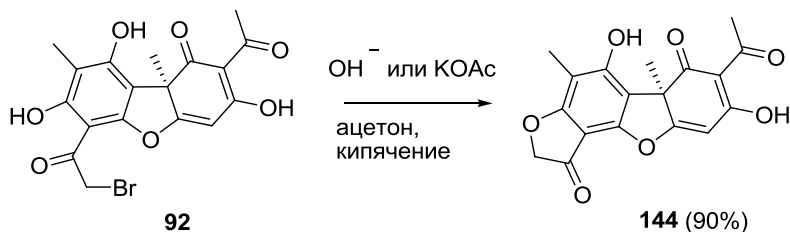


В результате проведённых исследований, реакцией бромпроизводных УК и её метилового эфира с тиомочевинами, тиамидами и тиосемикарбазонами нами синтезировано более 20 новых производных УК, содержащих тиазольный цикл.

6.2 Синтез кислородсодержащих производных усниновой кислоты

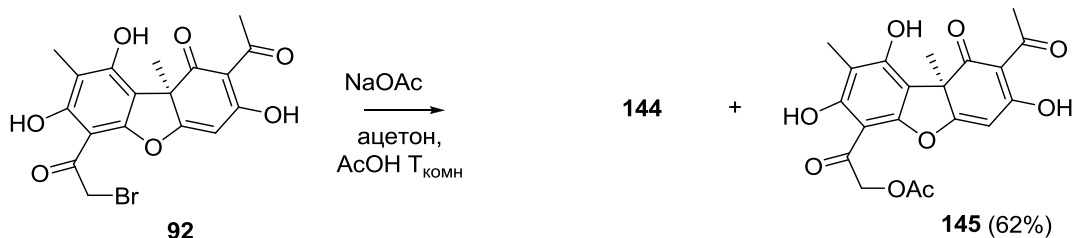
Кислородцентрированные нуклеофилы в сравнении с серуцентрированными являются более слабыми нуклеофилами. Кроме того, они являются сильными основаниями, а в присутствии основания в бромпроизводном УК 92 генерируется внутренний близкорасположенный кислородцентрированный нуклеофильный центр, который конкурирует с внешним, к тому же, как правило, более слабым нуклеофилом. Поэтому, в основных условиях преимущественно протекает внутримолекулярная реакция и при взаимодействии бромпроизводного УК 92 с такими основаниями как щёлочи и ацетат калия образуется с высоким выходом (90%) фураноновое производное **144** (схема 34).

Схема 34.



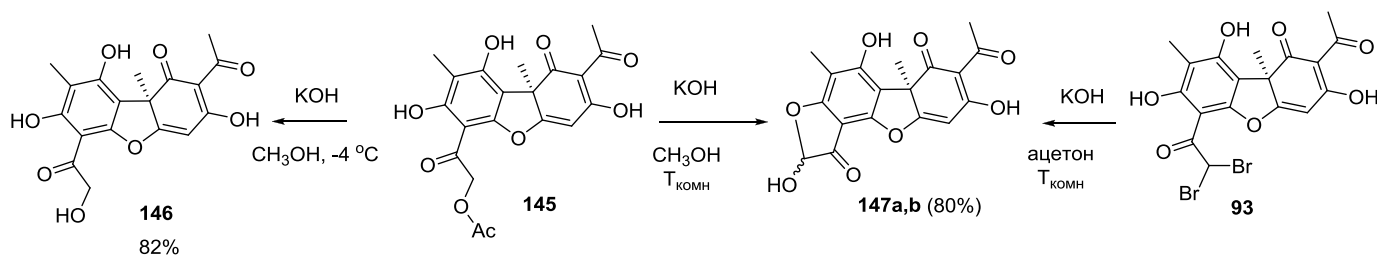
Модификация условий реакции использованием среды ацетон/уксусная кислота (1:1) и ацетата натрия в качестве нуклеофила привела к образованию наряду с соединением **144** ацетоксипроизводного **145** (схема 35), которое было выделено с выходом 62%.

Схема 35.



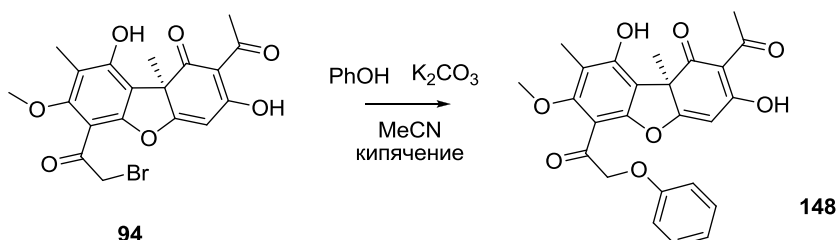
Исходя из ацетоксипроизводного **145**, нами разработаны методы получения некоторых кислородсодержащих производных УК. Формирование гидроксильной группы в α -положении фенацильного фрагмента УК (спирт **146**) происходит при омылении ацетата **145** щелочью в метаноле при охлаждении (схема 37). Повышение температуры реакции до комнатной приводит к образованию соединений **147a,b** с гидроксизамещённым фураноновым циклом с выходом 82 % (схема 36). Гидроксифураноны **147a,b** также получают при действии щёлочи на дибромпроизводное УК, при этом протекает и внутримолекулярная циклизация и замещение атома брома внешним нуклеофилом.

Схема 36.



Реакцию замещения брома кислородцентрированным нуклеофилом удалось осуществить на основе бромпроизводного метилового эфира УК **94**, возможность внутримолекулярной реакции с гидроксигруппой при C⁷ в котором заблокирована. В результате реакции соединения **94** с фенолом, протекающей при кипячении реагентов в ацетонитриле в присутствии K₂CO₃, с выходом 20% образуется соединение **148** (схема 37).

Схема 37



Из приведённых данных можно заключить, что нуклеофильное замещение атома брома в бромпроизводном УК кислородцентрированными нуклеофилами протекает, как правило, по пути внутримолекулярного нуклеофильного замещения, что не позволяет вводить новые фрагменты в молекулу. Новое производное УК синтезировано из бромпроизводного

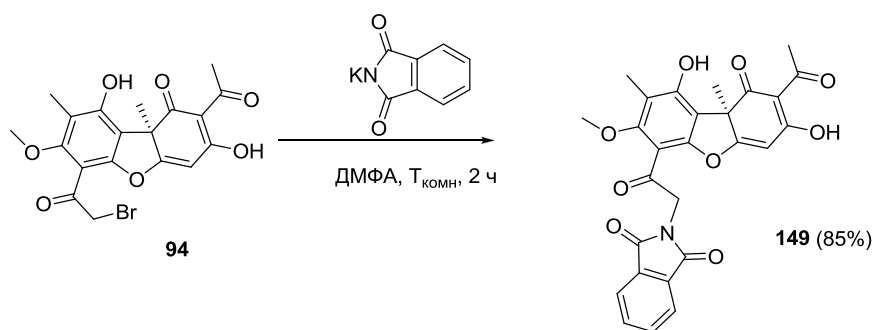
метилового эфира УК, возможность внутримолекулярной циклизации в котором отсутствует.

6.3 Синтез производных усниновой кислоты взаимодействием с азот-, углерод-центрированными нуклеофилами

Установлено, что реакция бромпроизводных и УК, и её метилового эфира (производные **92** и **94** соответственно) с соединениями, содержащими аминогруппу, протекает быстро и неселективно с образованием сложной смеси продуктов. Одним из основных продуктов реакции бромпроизводного УК **92** с основаниями, например, триэтиламино, является, как и ожидалось, продукт внутримолекулярной циклизации соединение **144**.

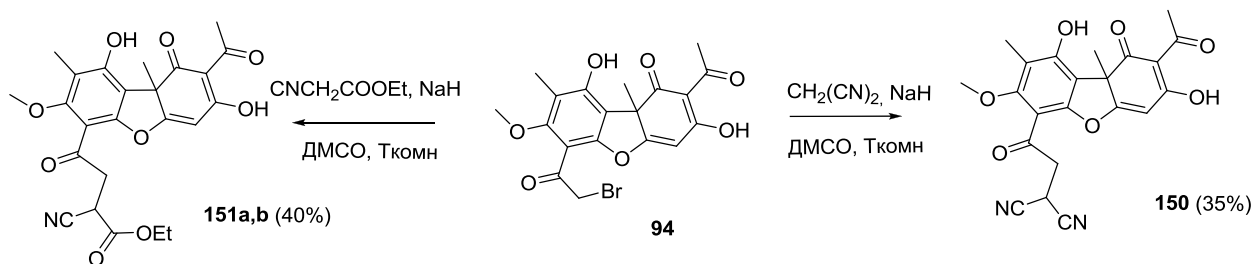
Возможность внутримолекулярной циклизации в бромпроизводном метилового эфира УК **94** отсутствует, и, следовательно, путь, ведущий к фуранановому производному **211**, заблокирован. Однако, как правило, в результате реакции соединения **94** с аминами также образуются сложные смеси продуктов. Единственным исключением стала реакция с фталимидом калия, ведущая к производному УК **149** (схема 38).

Схема 38



Реакция нуклеофильного замещения атома брома углерод-центрированными нуклеофилами была проведена для бромпроизводного метилового эфира УК **94** при взаимодействии его с такими активированными С-Н соединениями, как малондинитрил и цианоуксусный эфир. Соответствующие продукты реакции, соединения **150** и **151a,b**, были выделены с умеренными выходами (схема 39).

Схема 39.

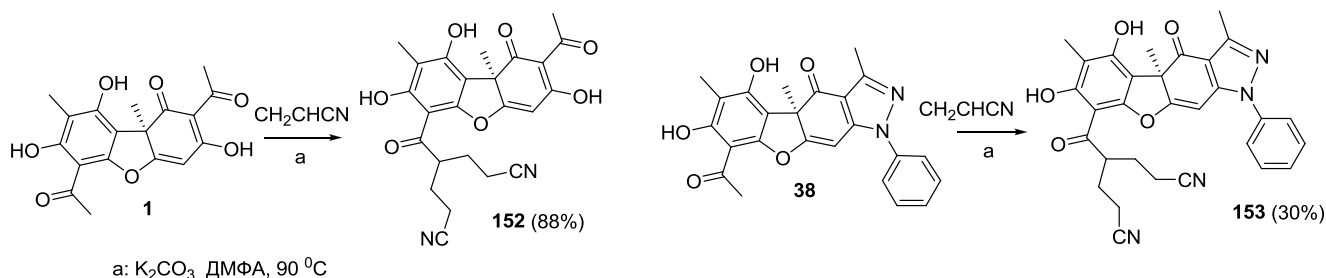


В результате проведённых исследований можно отметить, что нуклеофильное замещение атома брома в УК протекает легко под действием серу- и селен-центрированных нуклеофилов. Кислород-, азот- и углерод-центрированные нуклеофилы при взаимодействии с бромпроизводным УК не дают в результате продуктов замещения, поскольку преобладает конкурирующая реакция замещения внутренним нуклеофилом, формирующимся в основных условиях реакции (фенолят-анион при С-7), ведущая к образованию фуранонового производного. Реакцию замещения удаётся провести кислород- и углерод-центрированными нуклеофилами для бромпроизводного метилового эфира УК, в котором заблокирована возможность внутримолекулярной циклизации. Получены продукты замещения как одного, так и двух атомов брома.

7. Цианэтилирование усниновой кислоты и её производных

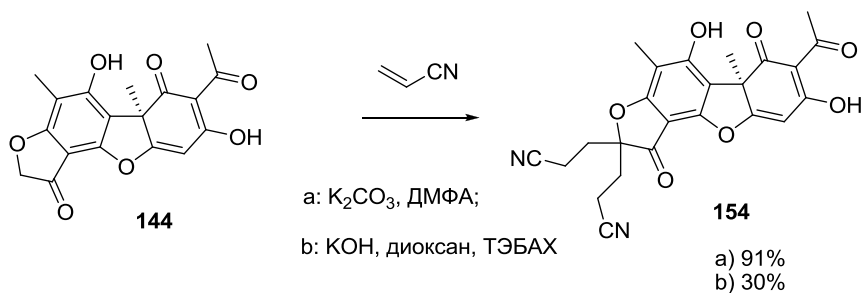
Установлено, что УК не вступает в реакцию цианэтилирования в общепринятых условиях этой реакции (диоксан, щёлочь, комнатная температура). Модификация условий реакции проведением её в ДМФА при повышенной температуре при использовании в качестве основания K_2CO_3 привела к образованию продукта С-алкилирования с присоединением сразу двух молекул акрилонитрила. Соединение **152** образуется с 88%-ным выходом (схема 40). Цианэтилирование пиразольного производного УК **38** также приводит к продукту С-алкилирования двумя молекулами акрилонитрила **153** (схема 40).

Схема 40.



Установлено, что цианэтилирование фуранона **144** возможно осуществить в в диоксане под действием щёлочи, однако соединение **154**, продукт присоединения двух молекул акрилонитрила по метиленовой группе, образуется с выходом 30%, при этом требуется значительный избыток акрилонитрила и продолжительное время реакции (24 часа). Использование системы ДМФА- K_2CO_3 позволяет получить это соединение с существенно более высоким выходом (91%) при проведении реакции при температуре 40 °С в течение 1 часа (схема 41).

Схема 41.



Таким образом, нами разработан эффективный метод цианэтилирования УК, показано, что реакция идёт селективно по пути С-алкилирования в одной из двух ацильных групп. На основе УК и её производных синтезированы новые соединения, содержащие по два цианэтильных фрагмента.

8. Синтез флавоноидов на основе усниновой кислоты

Флавоноиды — это группа растительных полифенолов. С химической точки зрения к флавоноидам относят соединения С6-С3-С6 ряда, в которых имеются два бензольных ядра, соединенных друг с другом трехуглеродным фрагментом. К ним относятся соединения класса флавонов, халконов, ауранов и другие.

Поскольку с синтетической и биосинтетической точки зрения халконы являются предшественниками других классов флавоноидов, на первом этапе нами был осуществлен синтез халконов на базе остова УК. Затем проведены исследования возможных дальнейших превращений полученных ранее халконов, а также поиск методов синтеза новых флавоноидных соединений, включающих остов УК.

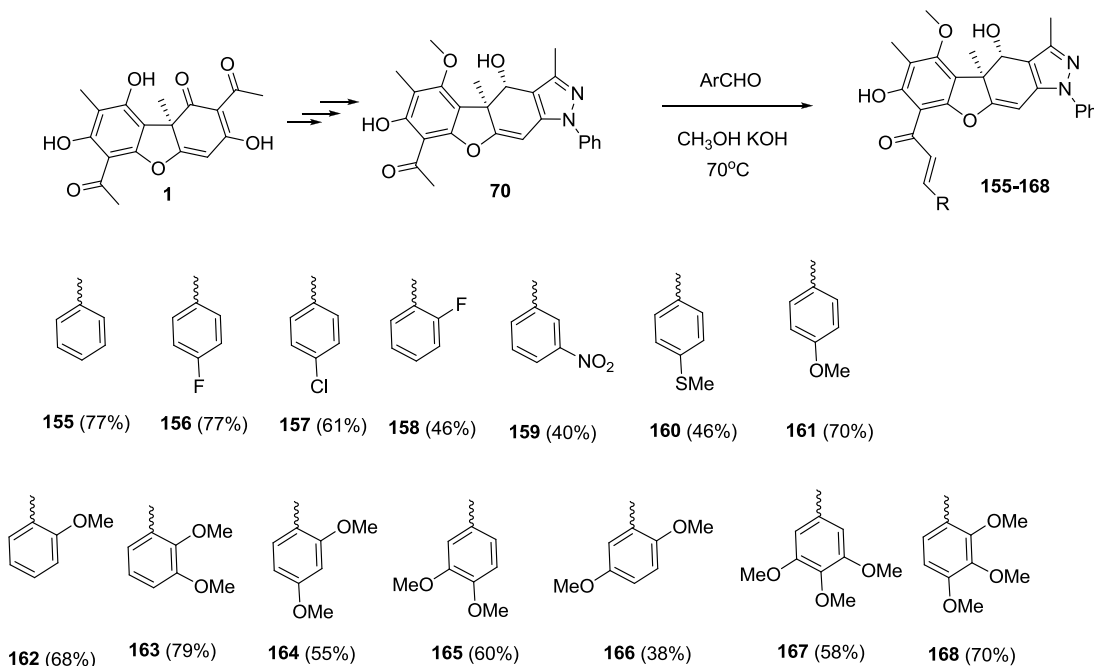
8.1 Синтез халконов на основе усниновой кислоты

В структуре УК присутствует ацетофеноновый фрагмент, который может использоваться в качестве исходного строительного блока для построения на ее базе халконов. Показано, что УК и её пиразольное производное **38** в конденсацию с бензальдегидами при катализе H_2SO_4 не вступает, а при катализе KOH наблюдалась деструкция как УК, так и соединения **38**. Введение в реакцию соединений **61** и **62** (схема 8) с защитными Вос группами на фенольных гидроксилах в основных условиях также не привело к желаемому взаимодействию.

Целевое взаимодействие было осуществлено исходя из соединения **70**, полученного нами ранее в три стадии из УК (схема 12). В результате проведения реакции конденсации соединения **70** с замещёнными

бензальдегидами нами был получен ряд соединений **155-168**, являющихся целевыми продуктами – халконами (схема 42).

Схема 42.

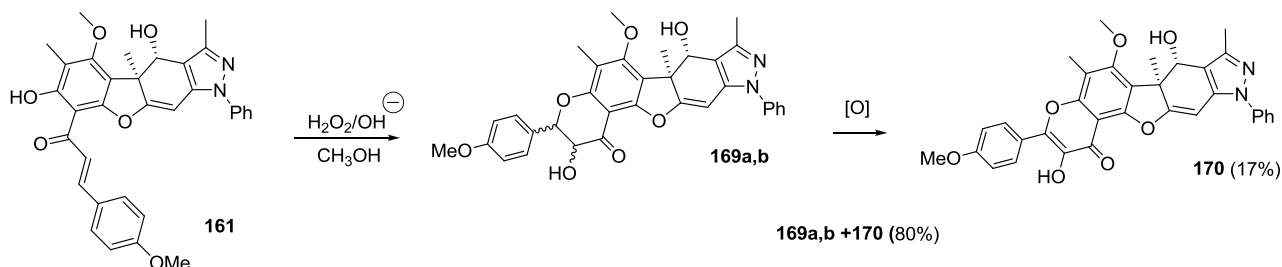


Таким образом, нами разработан и осуществлен четырёхстадийный синтез на базе остова УК соединений, содержащих структурный фрагмент халконов.

8.2 Синтез дигидрофлавонолов, флавонолов и флаванонов на основе усниновой кислоты

Другие классы флавоноидов получают действием на халконы различных окислительных систем. Показано, что при обработке халкона **161** перекисью водорода в присутствии водной щелочи в метаноле образуется смесь соединений **169a,b** и **170** (общий выход около 80%), относящихся по своей структуре к дигидрофлавонолам и флавонолам соответственно (схема 43).

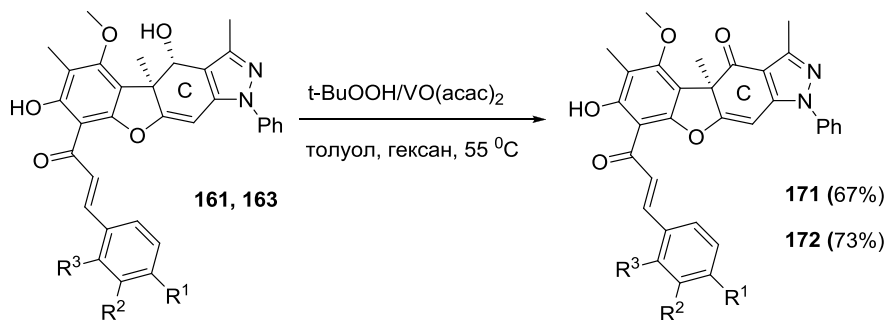
Схема 43.



Действие другого эпоксилирующего окислителя – *t*-BuOOH – на соединение **161** не привело к образованию продуктов циклизации, окислению подверглась лишь гидроксильная группа в цикле С (Схема 44).

Продукт **171** выделен с выходом 67%. Аналогично, из халькона **163** с иным расположением метокси-групп получено соединение **172**.

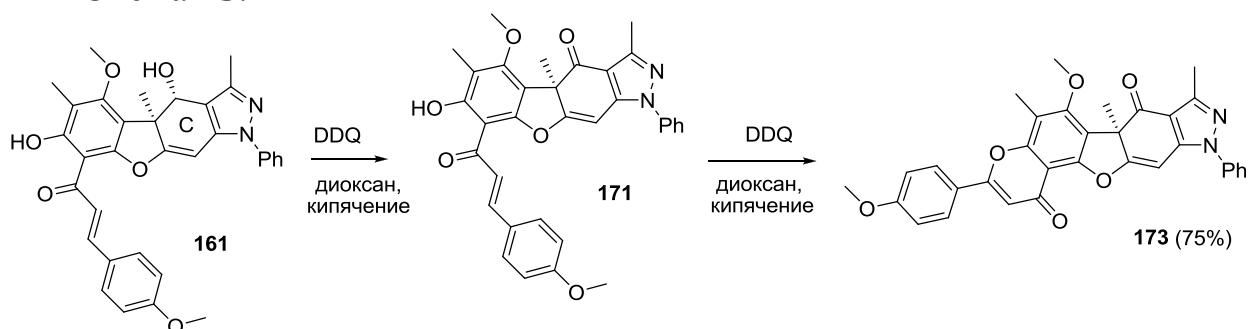
Схема 44.



161, 171 $\text{R}^1 = \text{OMe}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}$
163, 172 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OMe}, \text{R}^3 = \text{OMe}$

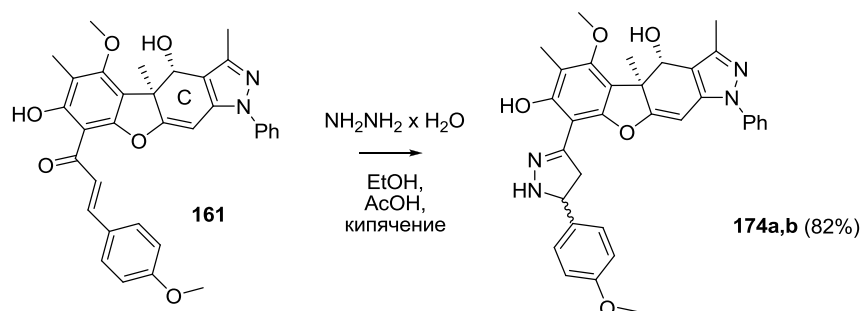
Дихлордицианобензохинон (DDQ) – окислительный реагент, применяемый для циклодегидратации 2'-гидроксихалконов, также окисляет гидроксильную группу цикла С. Однако, при этом происходит и гетероциклизация с образованием флавона **173** (схема 45).

Схема 45.



Действие нуклеофильного агента - гидразин моногидрата - на халкон **161** приводит к образованию изомерных дигидропиразолов **174a,b** с соотношении 1:1 с общим выходом 82% (схема 46). Реакция протекает при кипячении в спирте с эквимольным количеством гидразин моногидрата.

Схема 46.



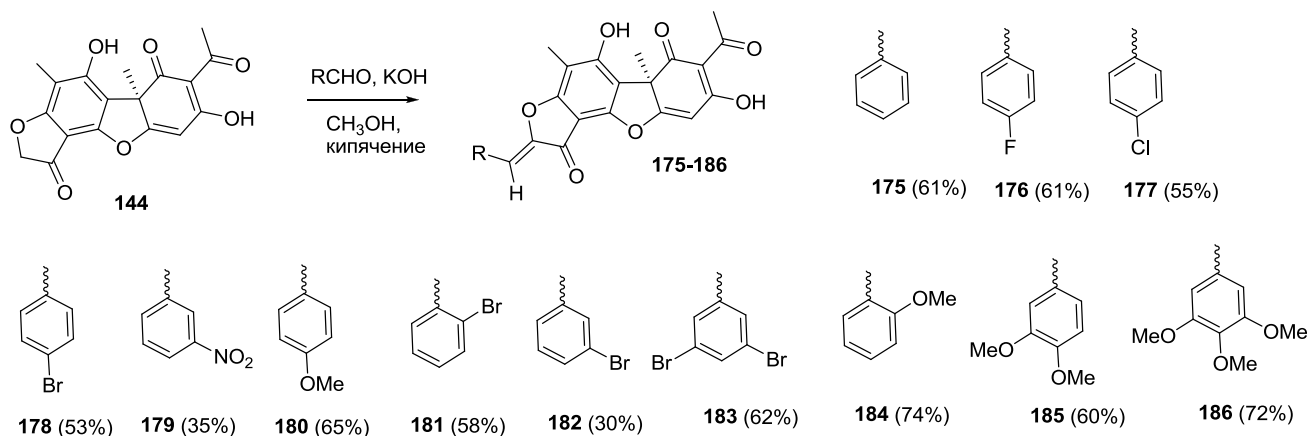
Таким образом, из метоксихалкона, синтезированного на базе остова усниновой кислоты, осуществлен синтез новых производных УК со структурными фрагментами флавонолов, дигидрофлавонолов и флавонов. Действием гидразин моногидрата на исходное соединение получены производные, содержащие дигидропиразольный цикл.

8.3 Синтез аурунов на основе усниновой кислоты

Ауруны также образуются под действием окислительных систем на гидроксикальконы⁶, однако нам не удалось подобрать условия, приводящие к образованию аурунов из халкона **161**. Предложен путь синтеза аурунов на базе остова УК, заключающийся во взаимодействии фуранона **144** с замещёнными бензальдегидами.

Реакции соединения **144** с небольшим избытком (1:1.1) замещённых бензальдегидов проводили в стандартных для таких реакций условиях - при 60 °С в течение 1-1.5 часов в водном метаноле в присутствии КОН (схема 47). Соединения **175-186** представляют собой Z-изомеры аурунов.

Схема 47.



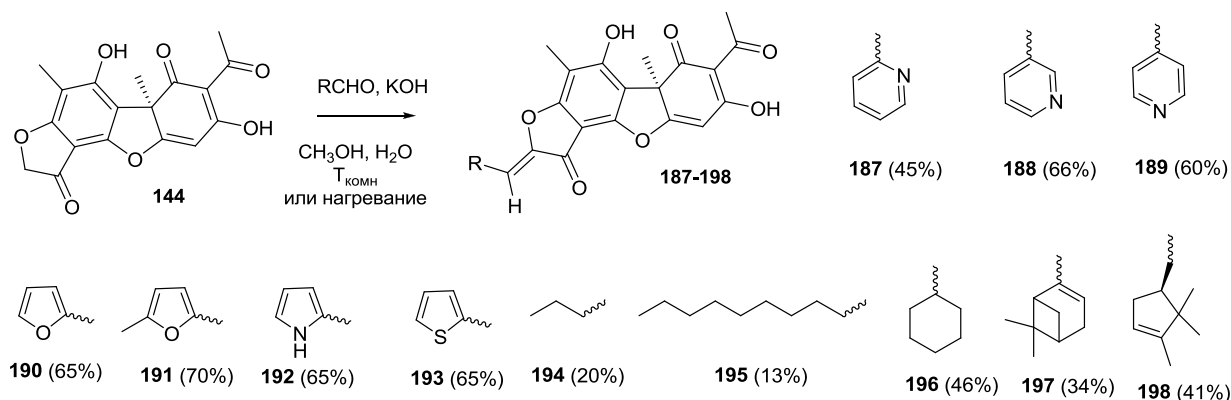
В спектрах ЯМР всех полученных соединений наблюдались сигналы соответствующие одному стереоизомеру. Конфигурация двойной связи $C^{14}-C^{16}$ была установлена для соединения **184** по совокупности данных квантово-химических расчетов и спектров ЯМР.

Строго говоря, к аурунам относят соединения С6-С3-С6 ряда, в которых имеются два бензольных ядра. Но в конденсацию с бензофуранонами можно вовлекать не только бензальдегиды. Показано, что в реакцию конденсации с соединением **144** вступают также гетероароматические альдегиды. Взаимодействие протекает в интервале температур от комнатной (реакция с фурфуролом) до 60 °С (реакция с пиридинкарбоксальдегидами) в среде метанол - водный раствор КОН (схема 49). Реакции конденсации с алифатическими альдегидами протекают не так гладко. Продукты конденсации с масляным и дециловым альдегидами, соединения **194** и **195**, выделены с выходами 20 и 13 % соответственно, реакция также протекает при комнатной температуре (схема 48). Более высокие выходы ауруноподобных соединений наблюдаются для реакций с циклогексаналем,

⁶ Imafuku K., Honda M., McOmie J.F.W. // Synthesis. - 1987. - P. 199-201.

миртеналем и камфоленовым альдегидом (соединения **196**, **197**, **198** соответственно).

Схема 48.



Таким образом, в реакциях с ароматическими и гетероароматическими альдегидами нами синтезированы ауруны и подобные им соединения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВЫХ КИСЛОТ

Изучение противовирусной активности соединений проводилось в Лаборатории молекулярных основ химиотерапии вирусных инфекций НИИ гриппа Министерства здравоохранения РФ под руководством к.б.н. Зарубаева В.В.

Изучение цитотоксической активности соединений проводилось на медицинском факультете Новосибирского государственного университета под руководством д.б.н., проф. Покровского А.Г.

Изучение ферментингибирующей активности соединений проводилось в лаборатории биоорганической химии ферментов Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН под руководством чл.-корр., д.х.н., проф. Лаврик О.И.

Изучение антимикобактериальной активности соединений проводилось в лаборатории генетики микроорганизмов Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН под руководством д.б.н., проф. Даниленко В.Н. Изучение противотуберкулёзной активности соединений проводилось в лаборатории молекулярно-генетических методов исследования Центрального научно-исследовательского института туберкулёза РАМН под руководством д.б.н., проф. Черноусовой Л.Н.

Изучение влияния производных УК на экспрессию гена липопротеинов низкой плотности проводилось в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН под руководством к.б.н. Филипенко М.Л..

Изучение инсектицидной активности соединений проводилось в лаборатории патологии насекомых Института систематики и экологии животных СО РАН под руководством д.б.н., проф. Глупова В.В.

В результате изучения биологической активности полученных нами в процессе настоящей работы производных УК было обнаружено, что часть из них можно рассматривать в качестве соединений-лидеров для разработки новых лекарственных средств, а именно:

- впервые обнаружены производные УК, обладающие заметной противовирусной активностью в отношении штамма вируса гриппа A/California/7/09 (H1N1pdm09) – соединения,, содержащие фрагмент халкона **(+)-162-(+)-166**, соединение **(+)-25**, продукт конъюгации **(+)-УК** с β -аланином, окисленное производное **(+)-УК (+)-88**, тиоэфир на основе **(+)-УК** с метоксибензимидазольным заместителем **(+)-116**. Показано, что производные **(+)-УК**, как правило, проявляют более высокую ингибирующую активность, чем сама **(+)-УК**, в то время как левовращающие производные менее активны, чем природная **(-)-УК**. Выявлена зависимость противовирусной активности производных УК, содержащих фрагмент халкона, от расположения метоксигрупп в ароматическом кольце халконового фрагмента.

- установлено, что производные УК, структурноподобные аурам и хальконам (соединения **(+)-175 – (+)-180, (+)-156, (-)-156, (+)-161, (-)-161**), обладают значительной цитотоксической активностью в отношении некоторых опухолевых линий клеток крови.

- обнаружен новый класс соединений, содержащих гидразинотиазольный фрагмент, обладающих выдающейся ингибирующей активностью по отношению к репарационному ферменту Tdp1 (соединения **(+)-134-(+)-137, (+)-140**), эти соединения можно рассматривать как высокоперспективные компоненты для комбинированной терапии рака в комплексе с противораковыми препаратами ингибиторами Top1. Установлено, что изменение структуры через замену гидразинового фрагмента на аминный приводит к потере ингибирующей активности. Показано, что высокой ингибирующей способностью в отношении Tdp1 обладают производные УК, содержащие енаминовый фрагмент с ароматическим заместителем. Для соединения **(+)-21** подтверждён выраженный синергетический эффект при совместном действии с известным антинеопластическим средством кампотечином на опухолевых клеточных линиях MDA (рак груди), а для соединения **(+)-11** на клеточных линиях MCF. Поиск эффективных ингибиторов Tdp1 среди производных УК и исследование их биологической активности проводилось в рамках государственного контракта № 14.604.21.0018 от 17 июля 2014 г. на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы

«Разработка ингибиторов ферментов репарации ДНК в качестве прототипов лекарственных препаратов для социально значимых заболеваний»

- обнаружена высокая противотуберкулёзная активность некоторых производных УК: соединений на основе обоих энантиомеров УК, содержащих аминотиазольный (соединения **(+)-126** и **(-)-126**) и фурилиденфураноновый (соединения **(+)-190** и **(-)-190**) фрагменты. Изучено влияние структуры вновь введённого фрагмента на активность производных в отношении микобактерий. Показано, что замена первичной аминогруппы в тиазольном цикле на вторичную, алкильные или ароматические фрагменты приводит к снижению биологической активности, а замена фуранового кольца в фурилиденфураноновом производном на бензольное приводит к полной потере активности. Сочетание высокой активности и низкой токсичности соединения **(-)-190** привело к продолжению исследования его биологической активности в рамках государственного контракта № 12411.1008799.13.002 от 25 апреля 2012 г. «Доклинические исследования противотуберкулёзного лекарственного средства на основе полусинтетических производных усниновой кислоты», Шифр «2.1 Кислота 2012»

- найдены новые производные **(+)-УК**, относящиеся к различным структурным типам (соединения **(+)-10**, **(+)-129**, **(+)-193**), позволяющие эффективно повышать уровень экспрессии гена липопротеинов низкой плотности в нетоксичных концентрациях, что позволяет рассматривать их как перспективные гиполипидемические препараты.

- выявлены производные УК - перспективные синергисты энтомопатогенного гриба *B. bassiana*. Использование смеси полифторсодержащих соединений – **(+)-72** и **(+)-73**, приводит к резкому повышению чувствительности личинок к энтомопатогенному грибу. Выявленное сочетание может быть перспективным для создания высокоэффективных комбинированных препаратов против личинок колорадского жука.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы направленного синтеза эфиров усниновой кислоты по гидроксильным группам, позволяющие получать метиловый или полифторсодержащие эфиры УК по фенольной группе у 7-го атома углерода. Показано, что синтез метилового эфира селективно по 9-ому фенольному гидроксилу протекает при действии диазометана после разрушения связывающей его водородной связи.

2. Изучено взаимодействие усниновой кислоты и некоторых ее производных с диазометаном. Показано, что реакция протекает по нескольким направлениям, среди которых расширение цикла, образование оксиранового цикла по карбонильной группе и метилирование фенольного гидроксила. Модификация условий реакции способствует более глубокому взаимодействию с вовлечением в реакцию пяти молекул диазометана и приводит к образованию соединений с аннелированными кольцу А усниновой кислоты пирановым и фурановым циклами.

3. Показано, что восстановление карбонильных групп усниновой кислоты комплексными гидридами бора проходит последовательно. Наиболее реакционноспособна эндоциклическая карбонильная группа, восстановление её протекает стереоселективно. Карбонильная группа ($C^{13}=O$) восстанавливается лишь при повышенной температуре и не стереоселективно. Изучение механизма реакции позволяет предположить, что восстановление карбонильной группы ($C^{13}=O$) протекает через образование пара-хинонметидного интермедиата.

4. Разработан новый метод окисления усниновой кислоты и ее производных органическими надкислотами. Показано, что взаимодействие происходит по кольцу А усниновой кислоты и сопровождается разрушением ароматической системы и образованием соединений, содержащих эпоксидные циклы. Установлено, что эпоксидирование двойной связи протекает стереоспецифично.

5. Разработан один из наиболее удобных и перспективных путей к дальнейшей функционализации усниновой кислоты – электрофильное бромирование. Показано, что реакция протекает селективно по ацетильной группе в кольце А усниновой кислоты.

6. Реакцией бромпроизводных усниновой кислоты и её метилового эфира с серуцентрированными нуклеофилами синтезированы библиотеки новых серусодержащих производных. Реакцией с тиолами получены тиоэфиры, дальнейшее окисление которых приводит к сульфонам. Изучены возможности хирального окисления тиоэфиров в сульфоксиды. Реакцией с тиоамидами, замещёнными тиомочевинами и замещёнными тиосемикарбазидами синтезированы производные усниновой кислоты, содержащие тиазольный цикл.

7. Изучены реакции бромпроизводных усниновой кислоты и её метилового эфира с О-, N-, и С-центрированными нуклеофилами. Показано, что в зависимости от условий реакции взаимодействие с кислородцентрированными нуклеофилами протекает либо по пути внутримолекулярной циклизации, либо с нуклеофильным замещением атома брома и образованием эфиров, либо в случае дибромпроизводного усниновой кислоты по двум этим направлениям одновременно. Установлено, что реакция бромпроизводного усниновой кислоты с N- и С-центрированными нуклеофилами приводит лишь к продукту внутримолекулярной циклизации, образование новых С-N и С-С связей возможно лишь на основе метилового эфира усниновой кислоты.

8. Разработан метод цианэтилирования усниновой кислоты, показано, что реакция идёт селективно по пути С-алкилирования в одной из двух ацильных групп. На основе производных усниновой кислоты синтезированы новые соединения, содержащие по два цианэтильных фрагмента.

9. Разработаны методы получения соединений с флавоноидными остовами на основе усниновой кислоты. Осуществлен четырёхстадийный синтез на базе остова усниновой кислоты соединений, содержащих структурный фрагмент халконов. Дальнейшей модификацией халконов синтезированы флавонолы, дигидрофлавонолы и флавоны. Исходя из бромпроизводного усниновой кислоты, по реакции с ароматическими и алифатическими альдегидами синтезированы соединения, содержащие структурный фрагмент ауранов.

10. На основе разработанных синтетических методов синтезированы библиотеки производных как (+)-, так и (-)-усниновых кислот. В результате биотестирования новых производных усниновой кислоты впервые выявлены соединения с существенными цитотоксическими свойствами в отношении некоторых опухолевых линий клеток крови, соединения, ингибирующие некоторые репарационные ферменты, вещества с противотуберкулёзной активностью, с вирусингибирующими свойствами в отношении вируса гриппа А, соединения, перспективные в качестве гипOLIпидемических агентов, а также производные, проявляющие инсектицидную активность в комбинации с биоагентом.

Список публикаций, содержащих основной материал диссертации

Статьи:

- 1) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Усниновая кислота: получение, строение, свойства и химические трансформации // Успехи химии. - 2012. - №8. - С. 747-768.
- 2) Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Реакция Шмидта с усниновой кислотой // Химия природных соединений. - 2009. - №. 2. - С. 215.
- 3) Тазетдинова А.А., Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Аминопроизводные усниновой кислоты // Химия природных соединений. – 2009. - №. 6. - С. 672-675.
- 4) Фурин Г.Г., Лузина О.А., Сокуев Р.И., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Химическая модификация усниновой кислоты. Сообщение 1. Взаимодействие (+)-усниновой кислоты с перфторолефинами // Изв. Акад. наук. Сер. Хим. – 2007. - № 6. – С. 1198-1202.
- 5) Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Химическая модификация усниновой кислоты. Сообщение 2. Взаимодействие (+)-усниновой кислоты с аминокислотами // Изв. Акад. наук. Сер. Хим. – 2007. - № 6. – С. 1203-1205.
- 6) Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Химическая модификация усниновой кислоты. III. Взаимодействие (+)-усниновой кислоты с замещёнными фенилгидразинами. // ЖОрХ. – 2009. - Т. 45. - № 12. С. 1790-1795.
- 7) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Половинка М.П., Корчагина Д.В., Гатилов Ю.В., Салахутдинов Н.Ф. Окисление усниновой кислоты. // Химия природных соединений. – 2010. – Т. 46. - № 5. – С. 616-618.
- 8) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф. Восстановление усниновой кислоты и её пиразольного производного боргидридом натрия // Химия природных соединений. – 2011. – Т. 47. № 2. – Р. 188-190.
- 9) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Синтез халконов на основе (+)- и (-)-усниновой кислоты. // Изв. Акад. Наук. Сер. Химическая – 2011. - №11. – Р. 2359-2364.
- 10) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Корчагина Д.В., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф. Взаимодействие (+)-усниновой кислоты и некоторых ее производных с диазометаном // Химия природных соединений. – 2011. - V. 47. - № 5. – С. 623-627.
- 11) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Синтез простых эфиров пиразольных производных (+)-усниновой кислоты. // Химия природных соединений. – 2012. - №3. - С. 345-349.

- 12) Лузина О.А., Соколов Д.Н., Шернюков А.В., Салахутдинов Н.Ф. Синтез аурунов на основе усниновой кислоты. // Химия природных соединений. – 2012. - №3. - С. 350-355.
- 13) Zakharenko A., Sokolov D., Luzina O., Sukhanova M., Khodyreva S., Zakharova O., Salakhutdinov N., Lavrik O. Influence of Usnic Acid and its Derivatives on the Activity of Mammalian Poly(ADP-ribose)polymerase 1 and DNA Polymerase // Medicinal Chemistry. - 2012. - V. 8. - P. 883-893.
- 14) D.N. Sokolov, V.V. Zarubaev, A.A. Shtro, M.P. Polovinka, O.A. Luzina, N.I. Komarova, N.F. Salakhutdinov, O.I. Kiselev Anti-viral activity of (-)- and (+)-usnic acids and their derivatives against influenza virus A(H1N1)2009. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. –V. 22. – P. 7060-7064.
- 15) Половинка М.П., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Соколов Д.Н., Лузина О.А., Власенко Н.Г., Малюга А.А., Романова Е.В., Салахутдинов Н.Ф. Вторичные метаболиты лишайника *Cladonia stellaris* // Химия природных соединений. – 2012. – V. 48. - № 3. – P. 356-359.
- 16) Соколов Д. Н., Рахманова М. Е., Лузина О. А., Шернюков А. В., Салахутдинов Н. Ф. Синтез новых производных (+)-усниновой кислоты с флавоновым остовом. // Изв. Акад. наук. Сер. Хим. – 2013. - № 1. – С. 211-215.
- 17) Лузина О.А., Соколов Д.Н., Комарова Н.И., Салахутдинов Н.Ф. Синтез сульфидов на основе(+)-усниновой кислоты // Химия природных соединений. – 2014. – V. 50. - № 2. – С. 236-240.
- 18) Bekker O.B., Sokolov D.N., Luzina O.A., Komarova N.I., Gatilov Y.V., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Maslov D.A., Chernousova L.N., Salakhutdinov N.F., Danilenko V.N. Synthesis and activity of (+)-usnic acid and (–)-usnic acid derivatives containing 1,3-thiazole cycle against Mycobacterium tuberculosis // Medicinal Chemistry Research. – 2015. – V. 24. - № 7. - P. 2926-2938.
- 19) Shtro A.A., Zarubaev V.V., Luzina O.A., Sokolov D.N., Kiselev O.I., Salakhutdinov N.F. Novel derivatives of usnic acid effectively inhibiting reproduction of influenza A virus // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2014. – V. 22. - P. 6826–6836.
- 20) Лузина О. А., Соколов Д. Н., Покровский М. А., Покровский А. Г., Беккер О. Б., Даниленко В. Н., Салахутдинов Н. Ф. Синтез и биологическая активность енаминопроизводных усниновой кислоты. // Химия природных соединений. -2015. – V. 51. – №4. -.С. 557-562.
- 21) Рахманова М.Е., Лузина О.А., Покровский М.А., Покровский А.Г., Салахутдинов Н.Ф. Синтез цианэтильных производных усниновой кислоты и их цитотоксическая активность // Изв. Акад. Наук Серия Химическая. – 2016. – №2. – С. 566-569.
- 22) Kryukov V.Yu., Martemyanov V.V., Polovinka M.P., Luzina O.A., Dubovsky I.M., Serebrov V.V., Khodyrev V.P., Malyarchuk A.A., Gerber O.N.,

Yaroslavtseva O.N., Boyarishcheva E.A., Levchenko M.V., Glupov V.V., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A. Usnic Acid Is a Promising Synergist for Biopreparations Based on Entomopathogenic Microorganisms // *Doklady Biological Sciences*. – 2008. – V. 423. - P. 416–418.

23) Крюков В.Ю., Лузина О.А., Ярославцева О.Н., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Глунов В.В. Скрининг модификантов усниновой кислоты – потенциальных синергистов энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* для регуляции численности колорадского жука // *АГРОХИМИЯ*. - 2012. - № 2. - С. 59–66.

24) Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Биологическая активность усниновой кислоты и ее производных. Часть 1. Активность в отношении одноклеточных организмов // *Биоорганическая химия*. – 2016. – Т. 42. - № 2. – С. 129-149.

25) Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Биологическая активность усниновой кислоты и ее производных. Часть 2. Действие усниновой кислоты и ее производных на высшие организмы, молекулярные и физико-химические аспекты биологической активности // *Биоорганическая химия*. – 2016. – Т. 42. - № 3. – DOI: 10.7868/S0132342316030106.

Патентные свидетельства:

26) Патент РФ № 2477127. Получение квартернизованных производных усниновой кислоты и их биологические свойства. / О.Б. Беккер, В.Н. Даниленко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов // Опубликовано: 10.03.2013. Бюл. № 7.

27) Патент РФ № 2483722. Аминотиазольные производные усниновой кислоты как новые противотуберкулезные агенты. / О.Б. Беккер, В.Н. Даниленко, О.А. Лузина, Д.Н. Соколов, Н.Ф. Салахутдинов // Опубликовано: 10.06.2013. Бюл. № 16.

28) Патент РФ № 2448464С1. Синергист для повышения эффективности биопрепаратов против колорадского жука. / М.П. Половинка, Н.Ф. Салахутдинов, В.Ю.Крюков, Ярославцева О.Н., Ходырев В.П., В.В.Глунов // опубликовано: 27.04.2012 Бюл. Изобр. 2012 № 12.

29) Патент РФ № RU 2500675. Средство для ингибирования фермента поли(АДФ-рибозо)полимеразы 1 человека. / Захаренко А.Л., Соколов Д.Н., Лузина О.А., Суханова М.В., Ходырева С.Н., Захарова О.Д., Салахутдинов Н.Ф., Лаврик О.И. // Опубликовано: 10.12.2013. Бюл. № 34

30) Патент РФ № 2328493С1. Применение усниновой кислоты в качестве синергиста инсектицидов на основе энтомопатогенных микроорганизмов. / М.П. Половинка, Н.Ф. Салахутдинов, В.В.Глунов, В.В.Серебров, И.М.Дубовский, В.В.Мартемьянов, В.Ю.Крюков // опубликовано: 10.07.2008 Бюл. № 19

31) Патент РФ № 2464033C1. Усниновая кислота и её окисленное производное в качестве ингибиторов репродукции вируса гриппа. / Соколов Д.Н., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Киселев О.И., Зарубаев В.В., Штро А.А. // опубликовано: 20.10.2012 Бюл. № 29.

32) Пат. РФ № 2536873C1. Производные усниновой кислоты как противоопухолевые агенты. / Покровский А.Г., Покровский М.А., Лузина О.А., Соколов Д.Н., Салахутдинов Н.Ф. // опубликовано: 27.12.2014 Бюл. № 36

33) Патент РФ № RU 2533707 C1. Фурилиденфураноновые производные усниновой кислоты как новые противотуберкулезные агенты. / Беккер О.Б., Даниленко В.Н., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф., Соколов Д.Н. // Опубликовано: 20.11.2014. Бюл. № 32.

Тезисы докладов:

34) Sokolov D.N., Luzina O.A., Polovinka M.P., Salakhutdinov N.F. Oxidation Usnic Acid by Organic peracids / 2nd Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology», March 15-18, 2010. P. 141. - стендовый доклад

35) Д.Н. Соколов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов Восстановление усниновой кислоты боргидридом натрия / XIII Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» 12-19 сентября 2010. Новосибирск. С. 166. - стендовый доклад

36) Д.Н. Соколов, О.А. Лузина, М.П. Половинка, Н.Ф. Салахутдинов, Г.А. Толстиков Синтез халконов на основе усниновой кислоты / Конференция с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений» 12–13 октября 2010. Ташкент. С. 70. - стендовый доклад

37) Д.Н. Соколов, О.А. Лузина, Д.В. Корчагина, М.П. Половинка, Н.Ф. Салахутдинов Взаимодействие (+)-усниновой кислоты и ее некоторых производных с диазометаном / XIV Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» 10-14 мая 2011. Екатеринбург. С. 166. - устный доклад

38) Sokolov D.N., Luzina O.A., Polovinka M.P., Salakhutdinov N.F. Reduction (+)-usnic acid pyrazole derivative by borohydrides / «Current topics in organic chemistry», June 6-10 2011, Novosibirsk. P. 196. - стендовый доклад

39) Салахутдинов Н.Ф., Лузина О.А. Синтетический потенциал растительных метаболитов – производные усниновой кислоты / VII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ», 2011, Сыктывкар, с.10. - пленарный доклад

40) Д.Н. Соколов, О.А. Лузина, А.В. Шернюков, Н.Ф. Салахутдинов Синтез флавоноидных соединений на основе усниновой кислоты / V

Всероссийская конференция с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья», 23-26 апреля 2012. Барнаул. С. 143. - устный доклад

41) Захаренко А.Л., Саломатина О.В., Лузина О.А., Майнагашев И.Я., Волчо К.П., Суханова М.В., Кутузов М.М., Ильина Е.С., Ходырева С.Н., Шрейбер В., Салахутдинов Н.Ф., Лаврик О.И. Ферменты репарации ДНК как мишени для противоопухолевых препаратов / Международная конференция «Биология – наука XXI века», 24 мая 2012 г., г. Москва, с 278 - стендовый доклад

42) Anna A. Shtro, Vladimir V. Zarubaev, Oleg I. Kiselev, Dmitry N. Sokolov, Olga A. Luzina, Nariman F. Salakhutdinov / Antiviral activity of usnic acid derivatives against influenza A/Aichi/2/68 *in vivo*, 3rd International Influenza Meeting, 2 – 4 September, 2012, Münster, Germany - стендовый доклад

43) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Беккер О.Б., Андреевская С.Н., Черноусова Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Даниленко В.Н. Синтез производных (+)-усниновой кислоты, содержащих 1,3-тиазольный цикл и их антимикобактериальная активность, 17-21 июня 2013. Санкт-Петербург. С. 381. Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2013» - устный доклад

44) D.N. Sokolov, O.A. Luznia, N.F. Salakhutdinov Synthesis heterocyclic and sulfur-containing derivatives of usnic acid, November 21-23, 2013. Tashkent-Bukhara, Republic Uzbekistan. P. 40. X-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds – устный доклад

45) Лузина О.А., Соколов Д.Н., Салахутдинов Н.Ф. Химические трансформации усниновой кислоты – источник физиологически активных соединений, 8-12 сентября 2013, с.85. Москва, Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) – устный доклад

46) О.Б. Беккер, О.А. Лузина, С.Н. Андреевская, М.В. Зайчикова, Л.Н. Черноусова, Н.Ф. Салахутдинов, В.Н. Даниленко Создание противотуберкулезного средства на основе производных усниновой кислоты 8-12 сентября 2013, с.298. Москва, Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) – стендовый доклад

47) Anna A. Shtro, Olga A. Luzina, Marina P. Polovinka, Dmitry N. Sokolov, Nina I. Komarova, Nariman F. Salakhutdinov, Oleg I. Kiselev, Vladimir V. Zarubaev. Antiviral Activity of Usnic Acid Derivates Against Influenza A/Aichi/2/68 *in vivo*. 26th International Conference on Antiviral Research (ICAR), San Francisco, CA, May 11-15, 2013, p.74 - стендовый доклад

48) А.А. Штро, В.В. Зарубаев, О.А. Лузина, М.П. Половинка, Н.И. Комарова, Д.Н. Соколов, Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Киселёв Противовирусная активность азотистых производных усниновой кислоты, 26-28 сентября 2013, Новосибирск, с. 214, Научно-практическая

конференция «Диагностика и профилактика инфекционных болезней» - стендовый доклад

49) М.Е. Rakhmanova, D.N. Sokolov, A.V. Shernyukov, O.A. Luzina, N.F. Salakhutdinov. Bromination of usnic acid and its derivatives as a way to novel bioactive substances, 21-27 марта 2015, Шерегеш, Россия, с.93, Siberian winter conference “Current topic in organic chemistry” - устный доклад

50) O.A. Luzina, D.N. Sokolov, M.E. Rakhmanova and N.F. Salakhutdinov. Evolution of biological activity from usnic acid to its derivatives. 5-10 июля 2015, с.91. Новосибирск, Вторая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2015) – устный доклад

51) A.A. Shtro, V.V. Zarubaev, O.A. Luzina, D.N. Sokolov, N.F. Salakhutdinov Anti-influenza activity of usnic acid derivatives in vitro and in vivo 5-10 июля 2015, с.273. Новосибирск, Вторая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2015) – стендовый доклад

52) Рахманова М.Е., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Разработка нового синтетического подхода к функционализации природного соединения – усниновой кислоты. Второй Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии – МедОргБиоХим2015 (МОБИ- Хим2015), 27-30 сентября 2015, Крым, Новый свет, с. 175 – стендовый доклад.

53) Лузина О.А., Рахманова М.Е., Салахутдинов Н.Ф. Цианэтилирование усниновой кислоты и её производных IX Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ», 28-30 сентября 2015, Москва, с. 104. - стендовый доклад

Автор выражает искреннюю благодарность научному консультанту профессору Нариману Фаридовичу Салахутдинову, акад. Толстикovu Г.А., д.х.н. Фурину Г.Г., к.х.н. Соколову Д.Н., к.х.н. Половинке М.П., к.х.н. Нечепуренко И.В., к.х.н. Корчагиной Д.В., к.х.н. Шернюкову А.В., д.х.н. Гатилову Ю.В., д.х.н. Багрянской И.Ю., Рыбаловой Т.В., Комаровой Н.И., инженеру-технологу Варламенко В.С., коллективу лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН за помощь в подготовке диссертационной работы.

Автор благодарна коллегам за проведение фармакологических исследований производных усниновой кислоты: проф. Даниленко В.Н и к.б.н. Беккер О.Б. (Институт общей генетики РАН), к.б.н. Зарубаеву В.В. и к.б.н. Штро А.А. (Институт гриппа Минздрав РФ), чл.-корр. Лаврик О.И. и к.б.н. Захаренко А.Л., к.б.н. Филипенко М.Л. и к.б.н. Боярских У.А. (ИХБиФМ СО РАН), проф. Глупову В.В. и д.б.н. Крюкову В.Ю. (ИСЭЖ СО РАН), проф. Покровскому А.Г. и Покровскому М.А. (Новосибирский государственный университет).