

4847959

На правах рукописи

**ЛИПЕЕВА АЛЛА ВИКТОРОВНА**

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ПЕУЦЕДАНИНА**

— 2

02.00.03 – Органическая химия

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**26 МАЙ 2011**

Новосибирск – 2011

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

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
**Шульц Эльвира Эдуардовна**

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор  
**Василевский Сергей Францевич**

кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
**Тормышев Виктор Михайлович**

**Ведущая организация:** Учреждение Российской академии наук  
**Институт органической химии  
Уфимского научного центра РАН**

Защита состоится « 17 » июня 2011 года в 9<sup>30</sup> на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

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

Автореферат разослан «13» мая 2011 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук



Т.Д. Петрова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Проведение направленных синтетических трансформаций доступных веществ растительного происхождения с целью создания новых фармакологически перспективных соединений и реагентов для биохимических исследований представляет собой активно развивающееся направление тонкого органического синтеза и медицинской химии. Доступными метаболитами растений семейства Зонтичных являются линейные фурукумарины (псоралены). Эти соединения нашли применение в PUVA-терапии, а также явились основой для получения эффективных препаратов для лечения витилиго, псориаза и дерматомикозов. Активное использование псораленов привело к выявлению ряда серьезных побочных эффектов. Изучение синтетических псораленов позволило получить ценные данные о значительной зависимости фармакологических свойств (фототоксических, цитотоксических, противоопухолевых и противовирусных) линейных фурукумаринов от положения и природы заместителей. В последнее время получили развитие исследования, направленные на разработку методов направленной структурной модификации доступных фурукумаринов. К числу таких соединений относится пеucedанин. Проведенные структурные трансформации пеucedанина включают получение некоторых 2-аминопроизводных ореозелона и превращения 3-кетоксимов ореозелона, а также трансформации с расщеплением фуранового цикла. Превращения пеucedанина путем направленного введения заместителей с сохранением линейной фурукумариновой структуры до сих пор не были изучены, а синтетические подходы к соединениям, содержащим разнообразные заместители при атомах С(2), С(3) и С(9) не исследовались. Поэтому изучение направленных превращений пеucedанина с помощью современных синтетических методов для получения новых производных линейных фурукумаринов, сочетающих значительную биологическую активность с пониженной токсичностью, представляет актуальную и практически важную задачу.

**Цель работы.** Изучение направленных модификаций линейного фурукумарина пеucedанина с использованием современных синтетических методов.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Осуществлен синтез новых производных пеucedанина, содержащих разнообразные заместители в фурановом цикле и при атоме С(9). Получен 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)ореозелон и исследовано его поведение в реакции аминирования. Синтезированы разнообразные 2-(1,3-бисамино-2-илиден)ореозелона, а также макроциклические производные 2-илиденореозелона. Найдена эффективная

каталитическая система – Pd(OAc)<sub>2</sub>-BINAP для проведения аминирования названного аллильного дибромиды. Впервые исследована реакция Хека трифлата ореозелона с различными терминальными алкенами. Показана высокая активность N-винилгетаренов в реакции Хека с трифлатом ореозелона. Выявлена зависимость выхода продуктов реакции от природы каталитической системы и структуры терминального алкена. Установлено, что использование диацетата палладия и трис(*o*-толил)фосфина является предпочтительным для образования продуктов реакции кросс-сочетания. Исследовано Pd-катализируемое аминирование трифлата ореозелона. Впервые синтезирован ряд 3-аминофурукумаринов, в том числе, содержащих фрагменты кислот пеницилланового и цефалоспорового ряда. Показано, что выход продуктов каталитического аминирования трифлата ореозелона анилинами, аминихинолинами и аминоизохинолинами существенного зависит от электронных эффектов заместителей в ароматическом цикле. Предложена эффективная методика синтеза 3-арил-2-изопропилфурукумаринов с применением катализируемой реакции Сузуки-Мияура между 3-трифлорметансульфонатом пеucedанина и арил(гетероарил)борными кислотами. Совместно с сотрудниками лаборатории противовирусной защиты Института микробиологии и вирусологии МЗ РК выявлены соединения, обладающие высоким уровнем вирусингибирующего действия в отношении вируса гриппа птиц и вирулицидной активностью в отношении ряда штаммов вирусов. Среди новых производных ореозелона обнаружены соединения, обладающие значительной цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам человека.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Российских и Международных научных конференциях «Органическая химия для медицины» (Черноголовка, 2008 г.), «Химия и медицина, Орхимед 2009» (Уфа, 2009 г.), 2<sup>nd</sup> Annual Russian-Korea Conference on “Current issues of natural products chemistry and biotechnology” (Новосибирск, 2010 г.), XIII Молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010 г.), на Международной конференции “Актуальные проблемы химии природных соединений” (Ташкент 2010 г.), а также на всероссийском молодежном научно-техническом форуме СибХИТ-2009 «Сибирь – химия, инновации, технологии» (Новосибирск, 2009 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи и материалы докладов на 6 конференциях.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора на тему

«Линейные фурукумарины: нахождение в растениях семейства Ариасеae, некоторые превращения, получение и биологическая активность», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (235 наименований) и приложения. Работа содержит 64 схемы, 17 таблиц и 11 рисунков.

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Учреждения Российской академии наук Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по приоритетному направлению Программы фундаментальных научных исследований 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения", при частичной финансовой поддержке интеграционного проекта СО РАН, выполняемого совместно со сторонними организациями (проект № 78), Программы фундаментальных исследований ОХНМ РАН («Медицинская и биомолекулярная химия» проект № 5.9.2), грантов РФФИ (№08-03-00340 и 10-03-93162-Монг\_а) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (№ НШ-4861.2008.3, НШ-7005.2010.03).

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объектом исследования является доступный природный фурукумарин пеucedанин **1**, который выделяли экстракцией сухих корней горчичника Морисона *Peucedanum morisonii* Bess. *трет*-бутилметиловым эфиром. Экстракт содержал в качестве основного соединения пеucedанин. Последующую очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле и перекристаллизацией из эфира.

#### 1. Аминометилирование пеucedанина

Аминометилирование пеucedанина **1** в классических условиях реакции Манниха [ $\text{Me}_2\text{NH}$ ,  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ , водн.  $\text{AcOH}$ ,  $100^\circ\text{C}$ ] не привело к образованию продуктов при длительном кипячении, исходный пеucedанин был выделен с выходом 90%. Реакция пеucedанина **1** с метилениминиевой солью, образующейся *in situ* из бис(диметиламино)метана и хлористого ацетила, протекает с образованием 2-(диметиламинометил)ореозелона **2** (выход 66%) (схема 1). Пространственное строение 2-изопропил-2-[(диметиламино)метил]-2*H*-фуро[3,2-*g*]хромен-3,7-диона **2** подтверждено данными РСА (рисунок 1).

Схема 1

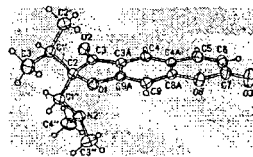
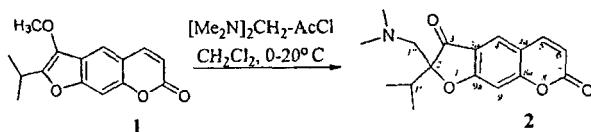
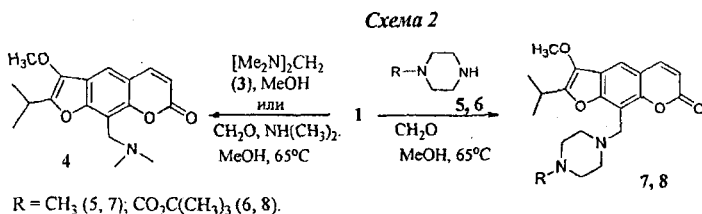
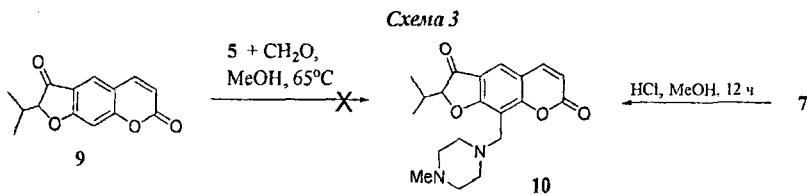


Рис. 1.

Известно, что аминотилирование фенольных соединений успешно протекает при реакции с бис(диметиламино)метаном **3** в присутствии формальдегида при кипячении в метаноле. Проведение аминотилирования пеucedанина **1** при кипячении с бис(диметиламино)метаном **3** (0.6 экв.) в растворе метанола привело к образованию 9-(диметиламинотимил)пеucedанина **4** (выход 68%). Соединение **4** образуется также при нагревании пеucedанина **1** с избытком диметиламина (0.6 экв.) и формальдегида (генерирование аминотилирующего реагента *in situ*) протекает гладко с образованием соединения **4** (выход 80%). При аминотилировании пеucedанина **1** с помощью N-метилпиперазина и формальдегида или N-Вос-пиперазина и формальдегида при кипячении в метаноле образуются 9-(N'-R-пиперазиноаминотимил)фурукумарины **7** или **8** с выходом 76 и 83% соответственно (схема 2).



Попытка проведения аминотилирования фурукумарина ореозелона **9** с помощью бисамина **3** или агентов, полученных из формальдегида и диметиламина или аминов **5**, **6** в найденных условиях не привела к успеху. Соединение **10** получали с умеренным выходом (46%) путем гидролиза фурукумарина **7** под действием соляной кислоты в метаноле по методике, описанной для гидролиза пеucedанина (схема 3).

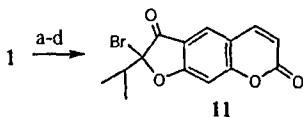


## 2. Синтез азотсодержащих производных ореозелона

Известно, что бромирование пеucedанина **1** бромом в хлороформе приводит к образованию броморезелона **11**. Нами установлено, что броморезелон **11** является единственным продуктом бромирования пеucedанина бромом в муравьиной кислоте (выход 98%), диоксандибромидом (DDB) в CCl<sub>4</sub>

(выход 94-98%), N-бромсукцинимидом в  $CCl_4$  (выход 97-98%) и дихлорброматом пиридиния ( $PuHBrCl_2$ ) в метаноле (выход 94%).

Схема 4

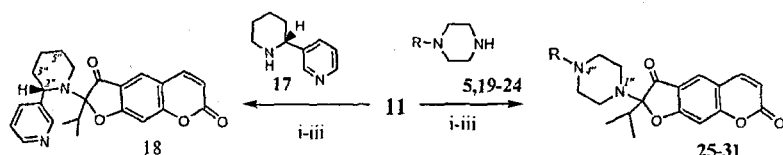
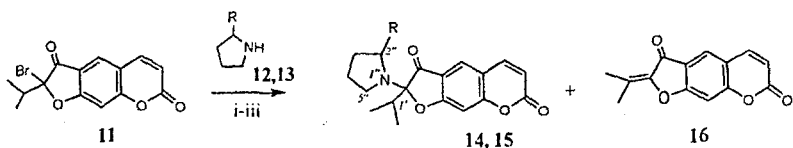



Реагенты: а)  $Br_2-HCO_2H$ ; б)  $NBS-CCl_4$ ; в)  $PuHBrCl_2-MeOH$ ; г)  $DDB-CCl_4$

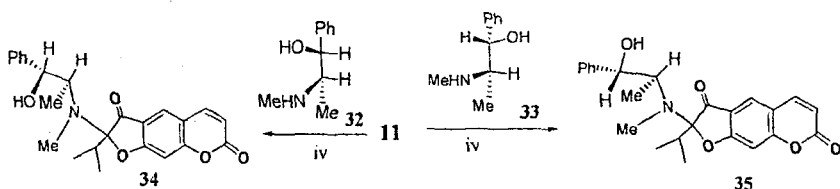
Введение азотистых функций в молекулу псоралена приводит к изменению фотоксичности, а в ряде случаев к увеличению фотоантипролиферативной активности. Кроме того, в ряду аминозамещенных фурокумаринов ведётся активный поиск селективных ингибиторов моноаминоксидазы MAO-1 и антидепрессантов. Нами исследовано взаимодействие 2-броморезелона **11** с различными аминами. Реакцию бромида **11** с пирролидином **12** и (S)-пролинолом **13** проводили при выдерживании смеси компонентов в хлороформе или ДМФА, а также в условиях межфазного катализа (органическая фаза – этилацетат или хлористый метилен, катализатор ТЭБАХ с промотированием катализа спиртом. В результате реакции выделяли продукт нуклеофильного замещения атома брома – соединения **14**, **15** (выход 34-42%) и известный 2-(1-метилэтилиден)орезелон **16** – продукт отщепления  $HBr$  от исходного бромида **11** (схема 5). Проведение реакции пирролидина с 2-броморезелоном **11** в ДМФА приводит к увеличению выхода продукта замещения - 2-изопропил-2-(пирролидин-1-ил)-2Н-фуоро[3,2-г]хромен-3,7-диона **14**. Реакция алкалоида анабазина **17** с 2-броморезелоном **11** во всех условиях отличается более высоким выходом индивидуального продукта замещения - 2-изопропил-2-[(S)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-2Н-фуоро[3,2-г]-хромен-3,7-диона **18** (61-65%). Взаимодействие 2-броморезелона **11** с 4-замещенными пиперазинами **5,19-24** отличаются меньшим выходом 2-изопропил-2-(4-R-пиперазин-1-ил)-2Н-фуоро[3,2-г]хромен-3,7-дионов **25-31** (18-48%). На примере реакции N-(2-аминоэтил)-пиперазина **19** с броморезелоном **11** показано, что проведение реакции в условиях межфазного катализа приводит к увеличению выхода продукта замещения **26**. Сравнивая результаты реакции арилпиперазинов **20-24** с бромидом **11**, следует отметить, что наибольший выход продуктов замещения наблюдается в реакции бромида **11** с N-(4-нитрофенил)- и N-(4-метоксифенил)пиперазинами **21**, **22**. Реакцию 2-броморезелона **11** с алкалоидами (-)-эфедрином **32** и (+)-псевдоэфедрином **33** проводили в условиях межфазного катализа, применяя в качестве органической фазы этилацетат и хлористый

метилен. Применение последнего позволило увеличить выход продуктов 34, 35 (схема 5). Выходы продуктов реакции приведены в таблице 1. С целью получения гибридных структур, сочетающих кумариновый и цефалоспоровый фрагменты, нами исследовано взаимодействие броморезелона 11 с 7-аминодезастоксицефалоспоровой кислотой 36. Соединение 37 было выделено с выходом 65%; образования побочного продукта 16 зафиксировано не было (схема 6).

Схема 5

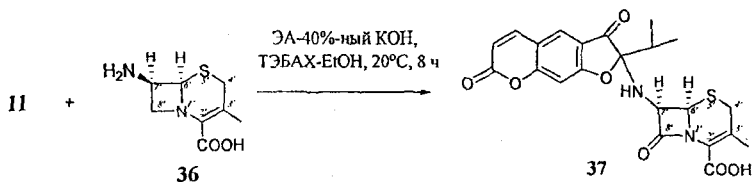


R = H (12, 14); CH<sub>2</sub>OH (13, 15); CH<sub>3</sub> (5, 25); -NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (19, 26);  (20, 27); 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (21, 28); 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (22, 29); 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (23, 30); 2-Me<sup>3</sup>-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (24, 31).



Условия реакции: i - CHCl<sub>3</sub>, 20°C, 16 ч; ii - ДМФА, 20°C, 8 ч; iii - ЭА-40%-ный КОН, ТЭБАХ-ЕЮН, 20°C, 8 ч, iv - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-40%-ный КОН, ТЭБАХ-ЕЮН, 20°C, 8 ч

Схема 6



Таким образом, реакцией 2-броморезелона с различными аминами получены новые азотсодержащие производные ореозелона с выходами 18 – 65%.



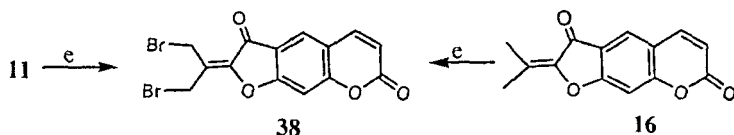
Таблица 1. Взаимодействие 2-бромореозелона **11** с аминами

№	Амин	Усло- вия	Продукты (выход в %)		№	Амин	Усло- вия	Продукты (выход в %)	
1	(12)	(i)	14 (38)	16 (51)	11	(19)	(ii)	26 (18)	16 (56)
2	(12)	(ii)	14 (42)	16 (49)	12	(19)	(iii)	26 (27)	16 (58)
3	(12)	(iii)	14 (34)	16 (50)	13	(20)	(iii)	27 (34)	16 (54)
4	(13)	(i)	15 (36)	16 (51)	14	(21)	(iii)	28 (48)	16 (40)
5	(13)	(iii)	15 (36)	16 (52)	15	(22)	(iii)	29 (46)	16 (48)
6	(17)	(i)	18 (64)	16 (24)	16	(23)	(iii)	30 (37)	16 (59)
7	(17)	(ii)	18 (61)	16 (25)	17	(24)	(iii)	31 (34)	16 (60)
8	(17)	(iii)	18 (65)	16 (27)	18	(32)	(iv)	34 (41)	16 (48)
9	(5)	(i)	25 (33)	16 (41)	19	(33)	(iv)	35 (40)	16 (50)
10	(5)	(ii)	25 (30)	16 (57)					

### 3. Получение 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)ореозелона и его реакции с аминами

Бромирование 2-бромореозелона **11** действием NBS (3 экв) в присутствии перекиси бензоила в  $CCl_4$  приводит к образованию 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)ореозелона **38** (выход 73%). Дибромид **38** образуется также при бромировании известного 2-(1-метилэтилиден)-7Н-фуро[3,2-*g*][1]бензопиран-3,7-диона **16** в указанных условиях (выход 51%) (схема 7). Очевидно, перекись бензоила способствует протеканию реакций дегидробромирования 2-бромореозелона и последующего аллильного бромирования.

Схема 7

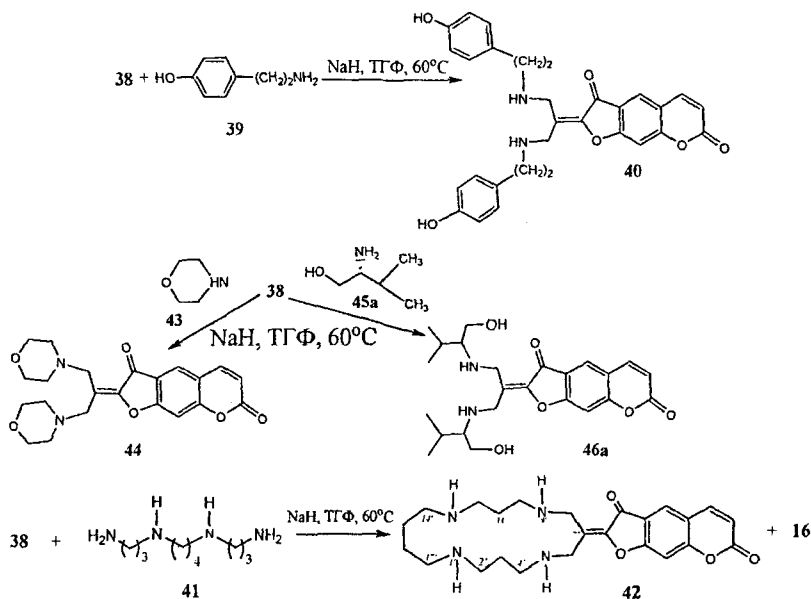


Реагенты: *с*) NBS-(PhCO)<sub>2</sub>O, CCl<sub>4</sub>.

Нами исследовано взаимодействие дибромпроизводного ореозелона **38** с аминами. Взаимодействие дибромореозелона **38** с тирамином **39** при кипячении смеси компонентов в ТГФ в присутствии гидрида натрия (2.5 экв.) приводит к диаминопроизводному **40** (выход 61%) (схема 8). В этих же условиях дибромкумарин **38** реагирует со спермином **41** (2 экв.) с образованием макроциклического производного фурукумарина **42** в качестве основного продукта реакции. Соединение получили с выходом 51% после колоночной хроматографии на окиси алюминия. Дополнительно выделили соединение **16** (15%). Еще больший выход 2-(1-метилэтилиден)ореозелона **16** (23%) наблюдался

при взаимодействии дибромидов **38** с морфолином **43**. Целевой продукт **44** при этом выделяли с выходом 36%. Взаимодействие дибромидов **38** с *L*-валинолом **45a** привело к продукту аминирования **46a** (выход 52%). Низкий выход ряда целевых соединений и использование в реакции более чем двухкратного избытка гидрида натрия, а также, как следствие, образование значительного количества продуктов осмоления в этой реакции, за счет, по-видимому, прокающего в условиях реакции раскрытия пиранового цикла, привело к необходимости поиска наиболее подходящих условий взаимодействия дибромидов **38** с аминами.

Схема 8

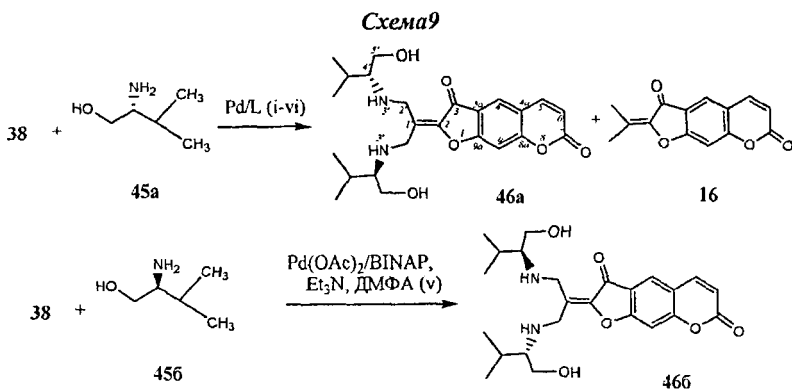


### 3.1. Катализируемое комплексами палладия аминирование 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)орезелона

Нами исследована возможность получения диаминозамещенных фурукумаринов с помощью палладий-катализируемого аминирования дибромидов **38**. Подбор условий реакции проводили на примере аминирования дибромидов **38** *L*-валинолом **45a** (схема 9). Первоначально реакцию проводили с использованием каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP (8/9 мол%), основание *трет*-бутилат натрия, растворитель диоксан. При этом целевой продукт аминирования **46a** получали с низким выходом (23%). В качестве основного продукта выделяли продукт восстановления дибромидов **38** – 2-(1-метилэтилиден)орезелон **16** (выход 52%). При уменьшении количеств катализатора и лиганда (1/3 мол%) и проведении реакции при кипячении в толуоле соединение **46a** получили с выходом 25%.

Замена  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  на  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  не привела к существенному изменению результата реакции [выход соединения **46a** при этом составил 18%].

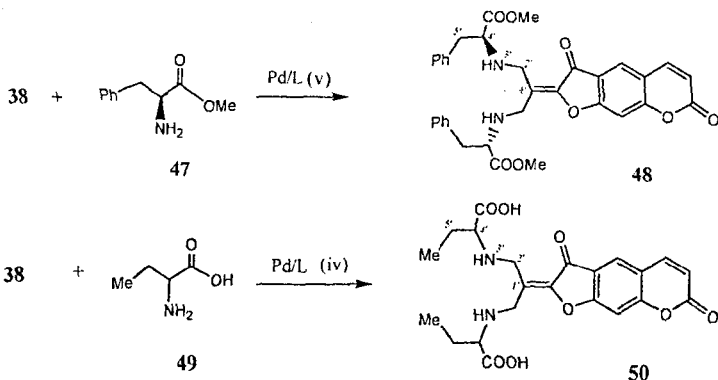
Аминирование дибромиды **38** *L*-валинолом **45a** в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{o-Tol})_3\text{P}$  (2/8 мол%) и основания  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3 экв.) в ДМФА, позволило повысить выход продукта **46a** до 45%. При этом соединение **16** образовалось с выходом не более 10%. Использование BINAP в качестве лиганда оказалось более эффективным; оптимальное соотношение  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$  составило (4/8 мол%). Продукт аминирования **46a** был выделен с выходом 72%. Применение указанной каталитической системы к аминированию дигидрофурокумарина **38** *D*-валинолом **45b** привело к образованию соединения **46b** (выход 64%). Взаимодействие соединения **38** с *L*-валинолом **45a** на каталитической системе  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$  (2/8 мол%) приводит к снижению выхода продукта аминирования **46a** (30%) и увеличению выхода соединения **16** (44%). Как видно, реакция дибромфурукумарина **38** с *L* и *D*-валинолом в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$  и основания  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3 экв.) в ДМФА приводит к образованию продуктов аминирования с более высоким выходом.



*Реагенты и условия:* i -  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , BINAP, *t*-BuONa, диоксан, 100°C; ii -  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , BINAP, *t*-BuONa, толуол, 80°C; iii -  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , BINAP, *t*-BuONa, толуол, 80°C; iv -  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $(\text{o-Tol})_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 110 °C; v -  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 110 °C; vi -  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , Xantphos,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 110 °C.

Аминирование дибромкумарина **38** действием метилового эфира *L*-фенилаланина **47** в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$  и триэтиламина в ДМФА гладко приводит к образованию оптически активного производного кумарина **48** (выход 66%). При взаимодействии соединения **38** с 2-аминобутановой кислотой **49** в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{o-Tol})_3\text{P}$  (2/8 мол%) образуется 2,2-бис(1-карбокси-втор-бутиламинопропан-2-илиден)фурукумарин **50** с выходом 48% (схема 10).

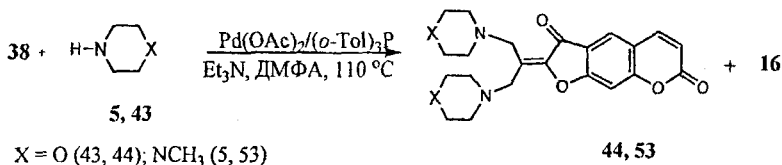
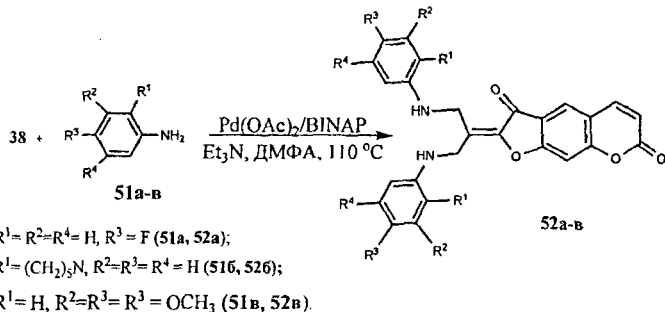
Схема 10



Условия: iv-  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , (*o*-Tol) $_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 110°C; v-  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 110°C.

Взаимодействие дибромида 38 с замещенными анилинами – 4-фторанилином 51а, 2-пиперидиноанилином 51б и 3,4,5-диметоксианилином 51в в ДМФА в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$  (4/8 мол%) и триэтиламина приводит к образованию кумарино-бис-анилинов 52а-в, выделенных с выходом 48-54% (схема 11).

Схема 11

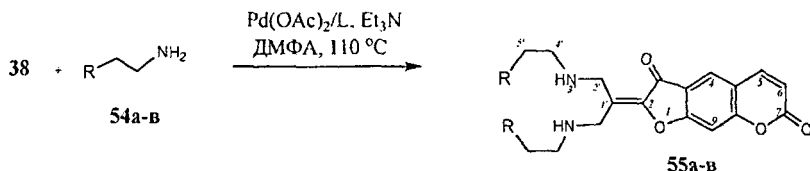


Реакция циклических вторичных аминов [морфолина 43 и N-метилпиперазина 5] с дибромидом 38 характеризуется меньшими выходами продуктов аминирования (схема 10). Реакцию проводили с использованием каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{o-Tol})_3\text{P}$  (2/8 мол%). Выход продуктов аминирования 44, 53 составил 22% и 34% соответственно. Попытка увеличения количества

катализатора (4/8 мол%), а также добавление морфолина через 30 мин после смешения кумарина, катализатора и основания не приводило к увеличению выхода аминопроизводных кумаринов **44**, **53**. Дополнительно в каждом случае получали соединение **16** (выход 32-42%).

Легко протекает аминирование дибромида **38** линейными аминами – этаноламином **54а**, пропаноламином **54б** или этилендиамином **54в** (схема 12), в результате образуются соединения **55а-в** с выходами 36-42%.

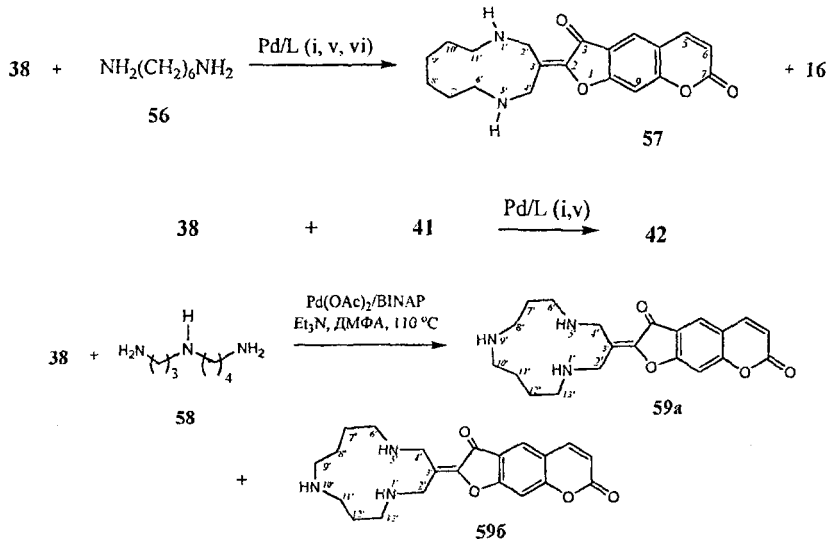
Схема 12



R = OH (**54а**, **55а**); CH<sub>2</sub>OH (**54б**, **55б**); NH<sub>2</sub> (**54в**, **55в**)

Взаимодействие дибромида **38** со спермином **41**, гексаметилендиамином **56**, спермидином **58** в ДМФА в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP (4/8 мол%) и Et<sub>3</sub>N в качестве основания при нагревании до 110°C в течение 6 ч привело к макроциклическим соединениям **42**, **57**, **59а,б** в виде смеси (E) и (Z)-изомеров (выход 55%) с выходами 55-58% (схема 13).

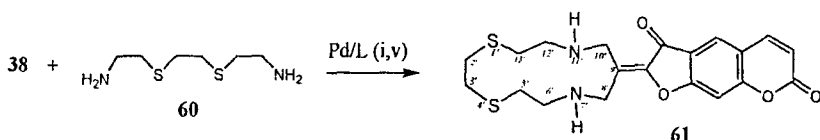
Схема 13



Реагенты и условия: i - Pd(dba)<sub>2</sub>, BINAP, *t*-BuONa, диоксан, 100°C; v - Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 110 °C; vi - Pd(OAc)<sub>2</sub>, Xantphos, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 110 °C.

Аминирование соединения **38** дитиолидином **60** с помощью каталитической системы Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP (4/8 мол%) приводило к макроциклическому соединению **61** (выход 44%). Взаимодействие соединения **38** с диаминном **60** в присутствии каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP (8/9 мол%)-основание *t*-BuONa (условия *i*) привело к образованию целевого продукта аминирования **61** с выходом 28%. Ациклические полиаминозамещенные производные кумаринов не были зафиксированы в качестве продуктов реакции ни в одном из примеров аминирования дибромкумарина **38** с ди(полиаминами) **41**, **56**, **58**, **60** (схема 14).

Схема 14



Реагенты и условия: *i* - Pd(dba)<sub>2</sub>, BINAP, *t*-BuONa, диоксан, 100°C; *v* - Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 110 °С.

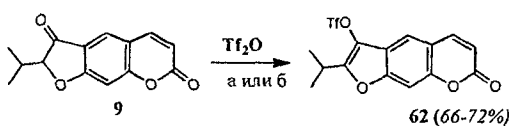
Таким образом, предложены методы синтеза разнообразных 2-бис-(аминопропан-2-илиден)замещенных производных ореозелона, а также макроциклических азот- и серосодержащих производных фурукумаринов.

#### 4. Превращения трифлата ореозелона

##### 4.1. Синтез производных 3-винилфурукумаринов

Для получения фурукумаринов, содержащих функционализированные олефиновые заместители в фурановом цикле, нами предлагается подход, основанный на реакции Хека трифлата ореозелона **62** с различными терминальными алкенами. Трифлат ореозелона **62** легко образуется при взаимодействии ореозелона **9** с ангидридом трифторметансульфокислоты в присутствии оснований (схема 15). Строение соединения **62** подтверждено данными РСА (рис. 2).

Схема 15



а) Py, -10°C, 30 мин, затем 25°C, 12 ч;

б) 2,4,6-коллиндин, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10°C, 10 мин, затем 25°C, 16 ч.

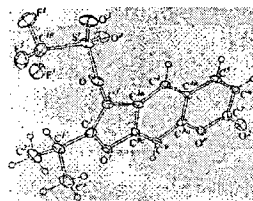
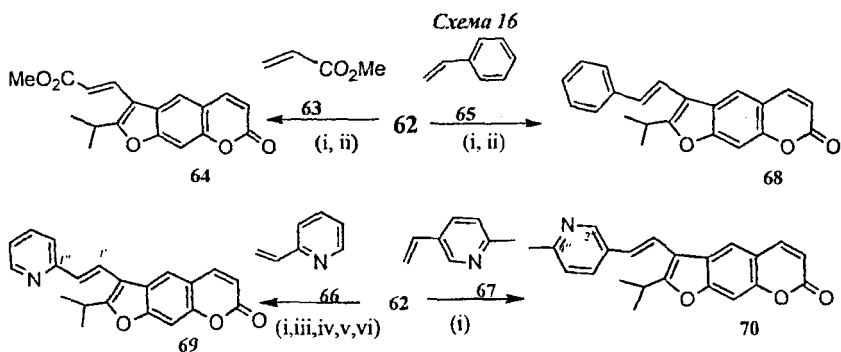


Рис. 2.

Реакцию трифлата ореозелона **62** с метилакрилатом **63** проводили с использованием каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(o\text{-tol})_3\text{P}$  (2/8 мол%) хорошо зарекомендовавшей себя в реакции кросс-сочетания функционально замещенных бромидов с акрилатами (основание триэтиламин, растворитель ДМФА). При этом метиловый эфир фурукумарин-3-акриловой кислоты **64** получали с низким выходом (менее 15%). Использование *трис(н-проп-тил)фосфина* в качестве лиганда оказалось более эффективным; оптимальное соотношение  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(t\text{-Bu})_3\text{P}$  составило (2/8 мол%). Необходимо отметить, что исходное соединение ни в одном случае выделено не было. При конденсации трифлата фурукумарина **62** со стиролом **65** или винилгетаренами [2-винилпиридином **66** и 5-винил-2-метилпиридином **67**] в ДМФА [115°C,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(o\text{-tol})_3\text{P}$  (2/8 мол%)] в качестве продуктов реакции получены (*E*)-2-изопропил-3-стирил- **68** и (*E*)-2-изопропил-[2-(пиридинил)винил]-7*H*-фуро[3,2-*g*]хромены **69**, **70** (выходы 40 и 38%).

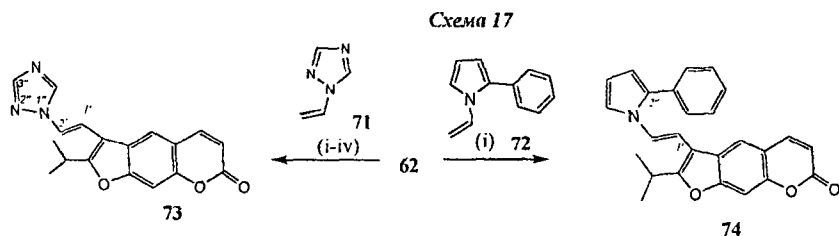


*Реагенты и условия:* *i* -  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 115 °С; *ii* -  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $(t\text{-Bu})_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 115 °С; *iii* -  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 115 °С; *iv* -  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 115 °С; *v* -  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , BINAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, 115°C; *vi* -  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , BINAP, *t*-BuONa, диоксан, 100°C.

В связи с интересом, проявляемым к аза-аннелированным по фурановому циклу псораленам, нами исследована реакция Хека трифлата фурукумарина **62** с *N*-винилзамещенными гетероциклическими соединениями: 1-винил-1,2,4-триазолом **71** и 1-винил-2-фенилпирролом **72** (схема 17)\*. Конденсацией трифлата

\* Автор выражает благодарность академику Б.А. Трофимову (ИрИХ СО РАН) за представленные образцы 1-винил-1,2,4-триазола и 1-винил-2-фенилпиррола.

62 с 1-винил-1,2,4-триазолом 72 в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{o-tol})_3\text{P}$  (2/8 мол%) получали (*E*)-3-(триазол-1-илвинил)фурокумарин 73 с выходом 48%. При взаимодействии трифлата 62 с 1-винил-2-фенилпирролом 72 в описанных условиях в качестве продукта реакции выделяли замещенный (*E*)-3-(2-фенилпиррол-1-илвинил)фурокумарин 74 (выход 42%).



Условия: *i* -  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 115 °С; *ii* -  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 115 °С; *iii* -  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , (*t*-Bu)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 115 °С; *iv* -  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 125°С.

Таким образом, получен трифлат ореозелона и исследовано его поведение в реакции Хека с различными алкенами. Выход продуктов реакции Хека зависит от природы каталитической системы и структуры олефина. Более предпочтительными являются каталитические системы, в которых источником палладия является ацетат палладия. Получен ряд замещенных по атому С<sup>3</sup> производных фурукумарина ореозелона 9.

#### 4.2. Аминирование трифлата ореозелона

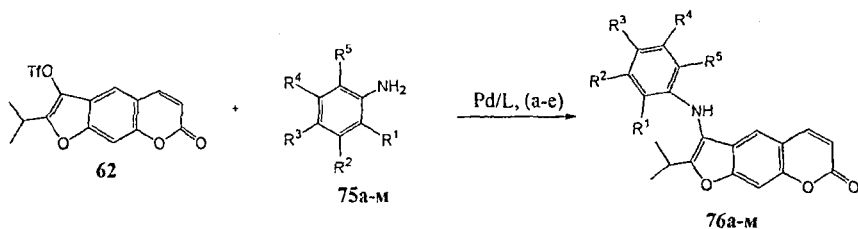
Доступность трифлата ореозелона 62 обусловила наш интерес в исследовании его аминирования с целью введения аминофункции в положение С<sup>3</sup> фурукумаринов. Мы исследовали аминирование трифлата ореозелона 62 различными анилинами 75а-м. При этом внимание уделялось введению в реакцию замещенных анилинов, содержащих пиперидино- (75б,м), фтор- (75г-з) и трифторметильные (75д-м) заместители в молекуле. Подбор условий реакции проводили на примере аминирования трифлата ореозелона 62 2-пиперидиноанилином 75б (схема 18). В качестве источника палладия использовали  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ; в качестве лигандов – BINAP, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Xantphos, *t*-Bu<sub>3</sub>P.

Результаты аминирования трифлата (62) анилинами (75а-м) в найденных условиях приведены в таблице 2. Как видно, выход продукта аминирования зависит от структуры анилина (электронных эффектов заместителей, содержащихся в ароматическом кольце). Так, наибольший выход целевого соединения (74%) получен



при введении в реакцию замещенного анилина (75к), содержащего в *para*-положении тиометильную группу, при этом реакция аминирования протекала в течение 4 ч, тогда как в остальных случаях время варьировалось от 5 до 7 ч.

Схема 18



$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (75а, 76а);  $R^1 = \text{N}(\text{CH}_2)_5$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$  (75б, 76б),  $R^2 = \text{Cl}$ ,  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (75в, 76в);  $R^2 = \text{F}$ ,  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (75г, 76г);  $R^1 = \text{F}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ;  $R^5 = \text{CF}_3$  (75д, 76д);  $R^1 = \text{CF}_3$ ,  $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{F}$  (75е, 76е);  $R^1 = \text{CF}_3$ ,  $R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{F}$  (75ж, 76ж);  $R^2 = \text{CF}_3$ ,  $R^3 = \text{F}$ ,  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (75з, 76з);  $R^2 = \text{CF}_3$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (75и, 76и);  $R^2 = \text{CF}_3$ ,  $R^3 = \text{SCH}_3$ ,  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (75к, 76к);  $R^1 = \text{морфолино}$ ,  $R^4 = \text{CF}_3$ ,  $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$  (75л, 76л);  $R^1 = \text{N}(\text{CH}_2)_5$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ,  $R^5 = \text{CF}_3$  (75м, 76м).

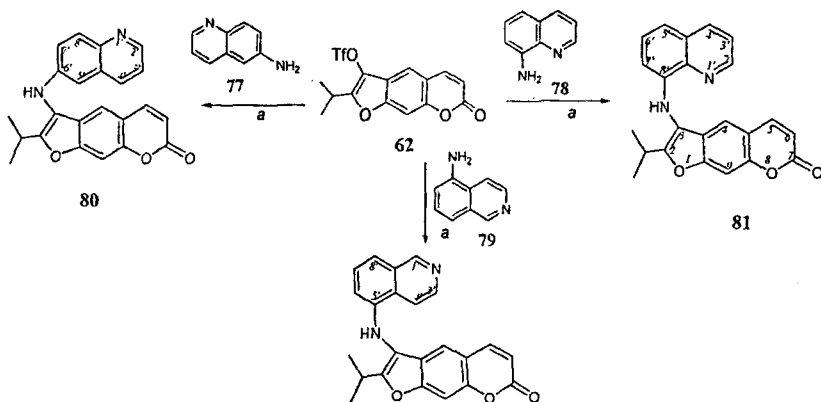
Реагенты и условия: а –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА; б –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , (*o*-Tol) $_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА; в –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , *t*-Bu $_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА; г –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{NEt}_3$ , MeCN; д –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , толуол; е –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , Xantphos,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА.

При взаимодействии трифлата ореозелона 62 с 6-аминохинолином 77, 8-аминохинолином 78 или 5-аминоизохинолином 79 в ДМФА в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$  и триэтиламина нами были получены соответствующие замещенные фурукумарины 80-82 с выходом 45, 32 и 48% соответственно (схема 19).

Таблица 2. Синтез 3-ариламинофурукумаринов (76а-м) аминированием трифлата ореозелона (62)

№ п.п.	Анилин	Условия р-ции	Время р-ции, ч	Продукт реакции	Выход, %
1	(75а)	а	6	(76а)	62
2	(75б)	а-е	6	(76а)	64
3	(75в)	а	6	(76в)	58
4	(75г)	а	6	(76г)	55
5	(75д)	а	7	(76д)	28
6	(75е)	а	6	(76е)	37
7	(75ж)	а	7	(76ж)	31
8	(75з)	а	6	(76з)	48
9	(75и)	а	5	(76и)	66
10	(75к)	а	4	(76к)	74
11	(75л)	а	6	(76л)	45
12	(75м)	а	6	(76м)	49

Схема 19



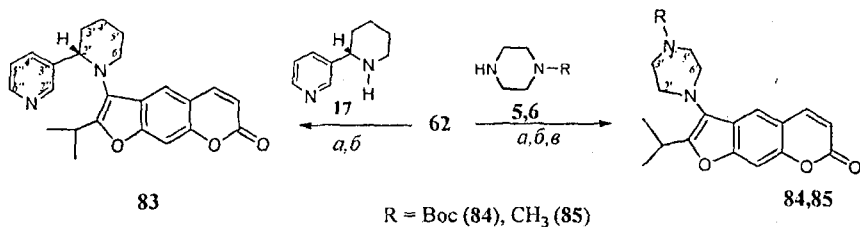
$\alpha$  - Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, Et<sub>3</sub>N, ДМФА

82

Взаимодействие циклических вторичных аминов, в частности, анабазина 17 и N'-замещенных пиперазинов 5,6 с трифлатом ореозелона 62 характеризуется высокими выходами продуктов аминирования. Взаимодействие трифлата 62 с

алкалоидом анабазином **17** в ДМФА приводит к соединению **83** (выход 68 и 53%) в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$  или  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$  соответственно (схема 20).

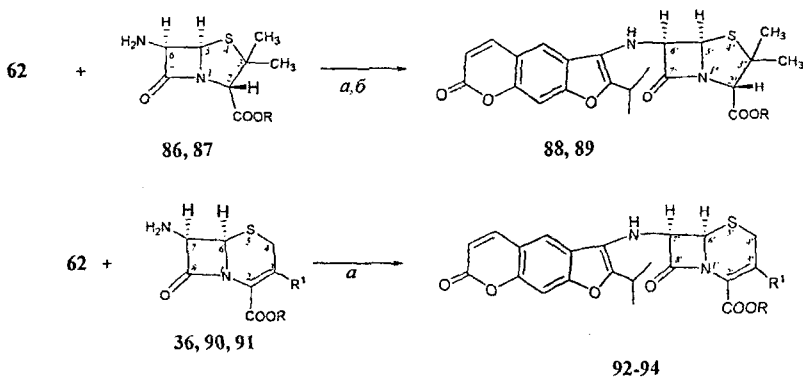
Схема 20



Реагенты и условия: *a* –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА; *b* –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА; *c* –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , *t*-Bu<sub>3</sub>P,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА.

С целью получения аналогов лактамных антибиотиков, содержащих фрагмент фурукумарина, нами исследовано аминирование трифлата ореозелона **62** аминами пенамового и ценамового типов. Взаимодействие трифлата ореозелона **62** с 6-аминопенициллановой кислотой **86** или её метиловым эфиром **87** в ДМФА в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$  (4/8 моль%) и триэтиламина приводит к образованию фурукумаринов **88**, **89**, содержащих пенициллановый фрагмент (выход 48-66%) (схема 21). Аминирование трифлата **62** 7-аминоцефалоспоровой **90** или 7-аминодезацетоксицефалоспоровой **36** кислотами, а также метиловым эфиром 7-аминодезацетоксицефалоспоровой кислоты **91** в указанных условиях приводит к кумариноцефалоспороанам (**92-94**) с выходом 36-42% (схема 21).

Схема 21

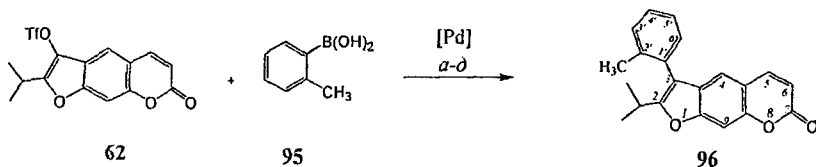


Реагенты и условия: *a* –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА; *b* –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(o\text{-Tol})_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА.

### 4.3. Синтез 3-арил(гетарил)фурокумаринов реакцией Сузуки трифлата ореозелона

С целью получения фурокумаринов, содержащих ароматические или гетероароматические заместители в положении С<sup>3</sup>, исследовалась каталитическая реакция Сузуки-Мияура трифлата ореозелона **62** с арил(гетарил)борными кислотами. Подбор условий реакции проводили на примере взаимодействия трифлата ореозелона **62** с *o*-толилборной кислотой **95** (схема 22). При приведении реакции в ацетонитриле и использовании в качестве катализатора комплекса PdCl<sub>2</sub>(dppf), содержащего бидентатный лиганд 1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен (dppf), и основания K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> наблюдается значительное осмеление реакционной смеси; продукт арилирования фурокумарина **96** удалось выделить с выходом 35%. Реакция оказалась чувствительной к основанию. Использование поташа в качестве основания позволило получить целевой продукт **96** с выходом 68%. Известно, что добавление аммониевых солей инициирует реакцию кросс-сочетания арилборных кислот. Проведение реакции трифлата ореозелона **62** и *o*-толилборной кислоты **95** в присутствии Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>B<sup>-</sup>r<sup>-</sup> (10%) приводит к сокращению времени реакции до 4.5 ч и увеличению выхода соединения **96** до 75%. Замена основания на NEt<sub>3</sub> не привела к успеху; выход арилфурокумарина **96** составил 55% [дополнительно выделили трифлат **62**, (22%)]. Проведение реакции в диоксане в присутствии широко применяемого в сочетании Сузуки комплекса Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> [использование моодентатного лиганда (PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] не оказывает существенного влияния на протекание реакции; соединение **96** выделили с выходом 70%.

Схема 22

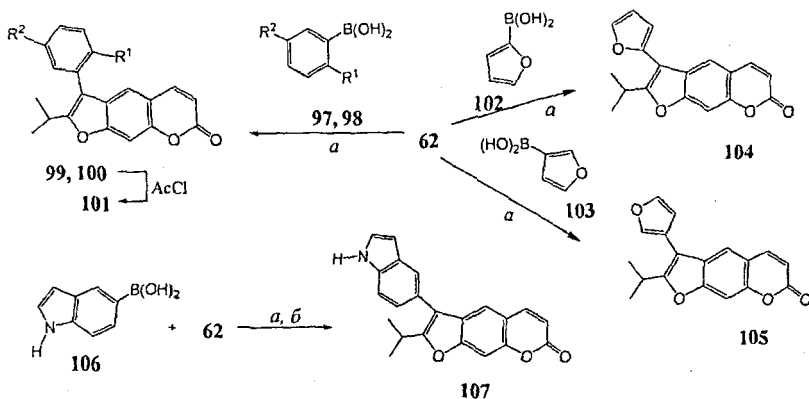


*Реагенты и условия:* а - PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, MeCN; б - PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN; в - PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>B<sup>-</sup>r<sup>-</sup>; г - PdCl<sub>2</sub>(dppf), Et<sub>3</sub>N, MeCN; д - Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, диоксан, Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>B<sup>-</sup>r<sup>-</sup>.

В найденных оптимальных условиях (5 моль% PdCl<sub>2</sub>(dppf), 3 экв. основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1 экв. Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>B<sup>-</sup>r<sup>-</sup>, ацетонитрил) были осуществлены реакции кросс-сочетания между трифлатом **62** и 2-хлор-5-трифторметилфенилборной кислотой **97**, а также 2-аминофенилборной кислотой **98**. Продукты арилирования **99**, **100** выделяли с выходом 71-72% (схема 23). Для соединения **100** получали соответствующее ацетиламинопроизводное **101**. Взаимодействие трифлата ореозелона **62** с 2-фуранборной **102** или 3-фуранборной кислотой **103** привело к образованию соответствующих 2-изопропил-3-(фуран-2-ил)- **104** или 2-изопропил-

3-(фуран-3-ил)-псораленон **105** с выходом 58 и 67% соответственно. Введение в реакцию кросс-сочетания индол-5-борной кислоты **106** позволило синтезировать производное псоралена **107**, содержащее индолный фрагмент (выход 42%). Проведение реакции в присутствии комплекса  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  в диоксане с повышением температуры до  $100^\circ\text{C}$  не привело к увеличению выхода соединения **107** (35%). Таким образом, реакция кросс-сочетания по Сузуки трифлата ореозелона с арил(гетарил)замещенными борными кислотами в присутствии комплексов палладия с моно- или бидентатными лигандами представляет удобный метод синтеза 3-арил(гетарил)замещенных фурокумаринов.

Схема 23



$\text{R}^1 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CF}_3$  (**97, 99**);  $\text{R}^1 = \text{NH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**98, 100**);  $\text{R}^1 = \text{NHAc}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**101**);

a)  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ; б)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ , диоксан,  $100^\circ\text{C}$ .

### 5. Фармакологические свойства полученных производных псеуданина

В лаборатории противовирусной защиты Института микробиологии и вирусологии РК получены данные по противовирусной активности азотсодержащих производных ореозелона **25, 27, 34, 35** на модели вируса гриппа птиц (штамм *A/FPV/Rostock/34*) и ВБН (штамм *APMV-1/chicken/La Sota/46*). Соединения **25** и **27** полностью ингибировали размножение обоих вирусов в концентрации 100 мкМ. Соединение **25** полностью ингибирует вирус гриппа птиц в концентрации 20 мкМ; в концентрации 5 мкМ исследуемое соединение вызывает ингибирование вируса APMV-1 на 40 %, а вируса A/FPV – на 80 %.

На кафедре фундаментальной медицины НГУ исследована цитотоксичность ряда фурокумаринов на моделях опухолевых клеток СЕМ-13 и U-937. Псеуданин **1** проявляет слабую цитотоксическую активность *in vitro* на обоих типах опухолевых клеток ( $\text{CCID}_{50}$  составляет 151-193 мкМ). Модификация фурокумаринов с введением азотистых функций приводит к увеличению цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам человека. Так,

производное ореозелона **28**, содержащее пиперазиновый заместитель в положении С(2), проявило значительно бóльшую цитотоксичность (CCID<sub>50</sub> – 22-24 мкМ).

В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН получены данные по действию 2-аминопроизводных ореозелона на ЦНС (модель «двигательная активность») и («хлоралгидратный сон»). По данным проведённых опытов в тесте «открытое поле» (общая двигательная активность, двигательная активность в сек., неподвижность, дистанция движений, скорость движения, количество исследуемых отверстий, время исследовательских реакций, вертикальные стойки) установлено, что введение аминифурокумаринов **28** и **29** приводит к увеличению двигательной активности животных. Соединение **40** проявило седативное действие на модели хлоралгидратового сна.

### ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы получения широкого круга замещенных по фурановому циклу производных линейного фурукумарина пеуцеданина на основе Pd-катализируемых превращений его доступных производных.
2. Впервые проведено каталитическое аминирование 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)ореозелона с участием различных аминов. Показано, что каталитическая система Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP является предпочтительной для образования продуктов аминирования. При взаимодействии указанного дибромида с линейными ди- и полиаминами получены ди- и полиазамакроциклические производные ореозелона.
3. Предложен оригинальный и удобный способ синтеза (E)-3-винил-2-изопропилпсоралена, основанный на реакции Хека 3-трифторметансульфоната ореозелона с различными терминальными алкенами.
4. Впервые исследовано поведение трифлата ореозелона в реакции каталитического аминирования. Получены данные по влиянию структуры реагирующих компонентов и условий реакции на выход продуктов. Показана высокая активность трифлата ореозелона в реакции с вторичными циклическими аминами. Выявлена активность аминзамещенных кислот пеницилланового и цефалоспорового рядов в реакции каталитического аминирования. Найдено, что выход продуктов Pd-катализируемого аминирования трифлата ореозелона различными анилинами зависит от электронных эффектов заместителей в ароматическом цикле.
5. Предложена эффективная методика синтеза 3-арил(гетарил)-2-изопропилпсораленов на основе каталитической реакции Сузуки-Мияура между 3-трифторметансульфонатом ореозелона и арил(гетарил)борными кислотами.
6. Впервые исследована реакция Манниха пеуцеданина. Найдены условия введения аминотетильного заместителя в положение С-(9) фурукумаринового остова.

7. Получены данные по взаимосвязи «структура-цитотоксическая активность» некоторых азотсодержащих производных фурукумаринов. Выявлены соединения, обладающие выраженной противовирусной активностью на моделях вируса гриппа птиц.

**Основные результаты опубликованы в следующих сообщениях:**

1. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Исследование растительных кумаринов. Сообщение 4. Синтез азотсодержащих производных ореозелона. // ХПС. – 2009. – № 3. – С. 289-294.
2. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Исследование растительных кумаринов. Сообщение 5. Катализируемое комплексами палладия аминирование 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)ореозелона. // ЖОрХ. - 2010. – Т. 46. – Вып. 12. - С. 1845-1854 .
3. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Морозова Е.А., Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А. Синтез и исследование фармакологической активности азотсодержащих производных ореозелона. // Химия в интересах устойчивого развития – 2010. - Т. 18. – № 4 – С. 461-468.

**Основные результаты диссертации доложены на следующих конференциях:**

4. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез некоторых азотсодержащих производных ореозелона. // Тезисы докладов научной конференции "Органическая химия для медицины". – 2008 – Черногловка - С. 147.
5. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез и превращения 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)-2Н-фуоро[3,2-g][1]-бензопиран-3,7-диона. // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009» - Уфа. – 2009. – С. 206-207.
6. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Модификация структуры растительных фурукумаринов с помощью реакций кросс-сочетания и каталитического аминирования. // Тезисы докладов Всероссийского молодежного научно-технического форума СибХИТ-2009. – Новосибирск. 2009. - С. 90-92.
7. Lipeeva A.V., Shults E.E., Tolstikov G.A.. Palladium-catalyzed amination in the synthesis of diamino furocoumarin derivatives. // Book of Abstracts of the 2<sup>nd</sup> Annual Russian-Korean Conference "Current issues of natural products chemistry and biotechnology" - Novosibirsk. – 2010. – P. 91.
8. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А.. Синтез 3-замещенных фурукумаринов. // Тезисы докладов XIII Молодежной школы-конференции "Актуальные проблемы органической химии". Новосибирск - 2010. –С. 54.
9. Липеева А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Катализируемое соединениями палладия аминирование трифлата ореозелона. // Тезисы докладов Международной конференции "Актуальные проблемы химии природных соединений" – Ташкент - 2010. - С. 21.

10

24

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.  
Тираж 110 экз.

Отпечатано на ротапринтере Учреждения Российской академии наук  
Новосибирского института органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
630090, Новосибирск, просп. академика Лаврентьева, 9.