



005009644

На правах рукописи

Кузьмич Роман Владимирович

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ КАРКАСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ**

02.00.03 - Органическая химия

26 ЯНВ 2012

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

*Кузьмич*

Уфа – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении наук Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уфимская государственная академия экономики сервиса».

Научный руководитель: кандидат химических наук,  
доцент  
Вафина Гузэль Фагимовна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
профессор  
Гималова Фануза Арслановна

доктор химических наук,  
профессор  
Кондратенко Римма Минибаевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетн  
учреждение науки Институт нефтехими  
и катализа Российской академии наук

Защита диссертации состоится «17» февраля 2012 г. в 14<sup>00</sup> ч на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний, e-mail [chemorg@anrb.ru](mailto:chemorg@anrb.ru), факс: (347)2356066.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научно центра РАН.

Автореферат разослан «17» января 2012 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор



Ф.А. Валеев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Левопимаровая кислота содержится в смолах многих видов хвойных растений и в последние годы используется в качестве базового соединения для синтеза биологически активных веществ. Так, из левопимаровой кислоты получены производные триптолидов с антилейкемической активностью и метиловый эфир 12-метоксиабнетиновой кислоты, обладающий антифидантными свойствами. Значительный интерес представляют аддукты дневного синтеза левопимаровой кислоты с хинонами, обладающие противораковой, противовоспалительной и кардиостимулирующей активностью. Кроме того, аддукты дневного синтеза левопимаровой кислоты с хинонами при УФ-облучении легко претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием каркасных соединений, в том числе типа «птичья клетка». Эти соединения являются оптически активными и содержат потенциальные фармакофорные фрагменты: дитерпеновый и каркасный. Литературные данные по химическим превращениям каркасных продуктов фотохимических реакций производных хинопимаровой кислоты отсутствуют. В связи с этим синтез новых каркасных производных хинопимаровой кислоты с использованием современных синтетических методов является актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук по теме «Химия и биологическая активность растительных веществ флоры РФ; их биогенез и функция» (№ Гос. регистрации 01.20.0801441), при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН №7, федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (гос. контракт № 14.740.11.0367), грантов Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (НШ-1725.2008.3, НШ-3756.2010.3).

**Цель работы.** Изучение химического поведения каркасных производных хинопимаровой кислоты в зависимости от структурно-функциональных особенностей и разработка методов синтеза новых соединений, обладающих потенциальной физиологической активностью.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Осуществлен фотохимический синтез метилзамещенных каркасных соединений с дитерпеновым фрагментом типа «птичья клетка» из аддуктов дневного синтеза левопимаровой кислоты и 2-метил-1,4-бензохинона; установлено, что введение метильного заместителя в

молекулу хинопимаровой кислоты способствует трансаннулярной циклизации с участием метанола.

Разработаны методы введения азотсодержащих функциональных групп как в каркасную, так и дитерпеновую части каркасных производных хинопимаровой кислоты. Предложен простой и удобный метод синтеза *aza*-«птичьих клеток» на основе реакции *окса*-«птичьей клетки» с первичными аминами и амидами. Получены новые амиды, карбамиды и тиокарбамиды каркасных производных хинопимаровой кислоты. В зависимости от условий проведения реакции синтезированы как каркасные  $\gamma$ -дикетоны, так и *окса*-«птичьих клетки», а также показана возможность их трансформации друг в друга.

Осуществлен синтез оптически активных аллиловых и метакриловых эфиров каркасных соединений с дитерпеновым фрагментом различной топологии. На основе реакций каркасных производных хинопимаровой кислоты с  $\alpha,\omega$ -диаминоалканами, дихлорангидридом адипиновой кислоты и диэтиленгликолем синтезированы бимолекулярные линкерносвязанные каркасные производные хинопимаровой кислоты по положениям C-8, C-14 и N-15.

**Публикации и апробации работы.** По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в журнале, рекомендуемом ВАК и тезисы 8 докладов: Международной научной конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009, 2010 г.); VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009» (Уфа, 2009 г.); VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 2010 г.); VII Республиканской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2010 г.); Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии» (Казань, 2010 г.); Международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2010 г.); Международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2011 г.).

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора на тему: «Каркасные соединения типа «птичья клетка»: химические и биологические свойства», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Работа изложена на 129 страницах, содержит 3 рисунка, 1 таблицу. Список цитируемой литературы включает 106 наименований.

---

*Автор выражает глубокую признательность д.х.н., проф. Кунаковой Р.В. и д.х.н., проф. Ф.З. Галину за научные консультации, внимание и поддержку.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Среди природных объектов, имеющих большой синтетический потенциал и являющихся перспективными в плане поиска препаратов для медицины, выделяются смоляные кислоты. Так, среди дисновых аддуктов левопимаровой кислоты с хинонами найдены вещества, обладающие противораковой, противовоспалительной и кардиостимулирующей активностью. Особый интерес представляют каркасные продукты фотохимических реакций производных хинопимаровой кислоты. Каркасные производные хинопимаровой кислоты, имеют два потенциальных фармакофорных фрагмента (оптически активный дитерпеновый и каркасный) и могут быть использованы в качестве хиральной матрицы в синтезе более сложных объектов. Кроме того, возможность применения этих легкодоступных оптически активных соединений до сих пор не исследована; основные работы в химии каркасных соединений связаны с реакциями незамещенных каркасных соединений– продуктов фотолиза дисновых аддуктов *n*-бензохинона и циклопентадиена (циклогексадиена).

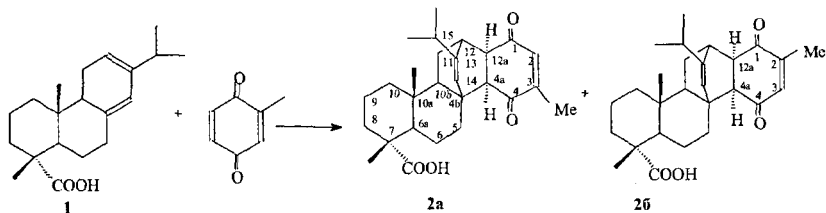
*Окса-«птичьи клетки» 14, 16, 19, 21, 40 и каркасные  $\gamma$ -дикетоны 6, 49 синтезированы фотолизом кварцевой лампой ОРК-21ш соответствующих производных хинопимаровой кислоты [1].*

### 1.1. СИНТЕЗ НОВЫХ КАРКАСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2- И 3-МЕТИЛХИНОПИМАРОВЫХ КИСЛОТ

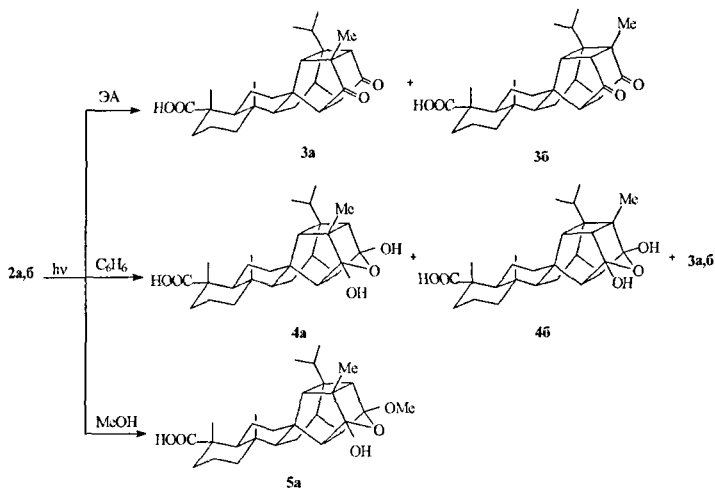
С целью изучения влияния заместителей на образование каркасных производных хинопимаровой кислоты и для расширения ряда подобных соединений проведено исследование фотоциклизации метилхинопимаровых кислот **2a,b**, полученных из левопимаровой кислоты **1** и 2-метил-*n*-бензохинона по реакции Дильса-Альдера. Примером изменения типа биологической активности от природы заместителей служит пример введения метильных групп в молекулу известного противовирусного препарата амантадина, что привело к получению нового препарата мемантина, применяющегося в лечении болезни Альцгеймера.

Взаимодействие левоопимаровой кислоты **1** и 2-метил-1,4-бензохинона проходит при комнатной температуре в среде хлористый метилен-гексан (95:5) в течение 7 суток. В результате реакции образуется смесь региоизомеров **2a,б** в соотношении 4:1, с преобладанием 3-метилхинопимаровой кислоты **2a** (схема 1). Добавление в реакцию каталитических количеств ионной жидкости ( $BmimBF_4$ ) значительно ускоряет скорость реакции (2.5 ч), не изменяя соотношения региоизомеров.

Схема 1



Фотолиз смеси кислот **2a,б** в этилацетате дает каркасные  $\gamma$ -дикетоны **3a,б** с количественным выходом (схема 2). Облучение в бензоле приводит к образованию смеси каркасных  $\gamma$ -дикетонов **3a,б** и *окса*-«птичьих клеток» **4a,б** в соотношении **3a,б:4a,б**=1:3 с количественным выходом. Соотношение  $\gamma$ -дикетонов к *окса*-«птичьим клеткам» и соотношение региоизомеров установлено по данным спектров ЯМР  $^{13}C$  по интенсивности, в первом случае, синглетных сигналов карбоксильных групп, а во-втором случае из интенсивностей дублетных сигналов метиновых протонов изопропильной группы ( $C^{21}$  для дикетонов **3a,б** и  $C^{22}$  для *окса*-«птичьих клеток» **4a,б**). Здесь и далее: при определении соотношения продуктов реакции по спектрам ЯМР  $^{13}C$  – регистрация спектров проводилась в специальном режиме *Soft* с большим временем между импульсами для полной релаксации. Соотношение региоизомеров в каркасных  $\gamma$ -дикетонах **3a:3б** составляет 5.7:1 и для *окса*-«птичьих клеток» **4a:4б** 1.2:1. Облучение в метаноле приводит к продуктам трансаннулярной циклизации с участием метанола, из реакционной среды удалось выделить единственный изомер **5a** с количественным выходом в пересчете на **2a** в исходной смеси (или 80% в пересчете на исходную смесь).



Ранее было показано [1], что при фотолизе хинопимаровой кислоты в метаноле кварцевой лампой ПРК-2 образуется только *окса*-«птичья клетка» без участия метанола. Таким образом, введение метильного заместителя в молекулу хинопимаровой кислоты способствует трансаннулярной циклизации с участием метанола. В то же время, при сравнении результатов фотолиза хинопимаровой кислоты и смеси 2- и 3-метилхинопимаровых кислот в растворе бензола при прочих равных условиях, видно, что введение метильного заместителя в молекулу хинопимаровой кислоты препятствует образованию *окса*-«птичьей клетки».

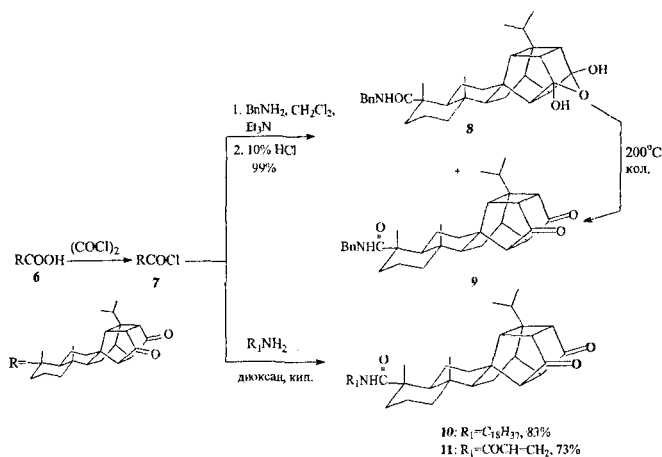
## 1.2. СИНТЕЗ НОВЫХ АМИДОВ КАРКАСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

Введение азотсодержащих функциональных групп расширяет спектр биологической активности соединений. Получение амидов из молекул, содержащих карбоксильные группы, является наиболее перспективным направлением.

Необходимо отметить, что амиды, полученные из каркасных производных хинопимаровой кислоты, в литературе не описаны. Поэтому в качестве основного подхода

нами был использован классический хлорангидридный метод (схема 3). Хлорангидрид **7**, полученный с количественным выходом обработкой **6** оксалил хлоридом, вводили в реакции с первичными аминами (бензиламин, октадециламин) или акриламидом (схема 3). Проведение реакции хлорангидрида **7** с бензиламином в среде безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии триэтиламина, с последующей обработкой реакционной смеси 10%-ным раствором  $\text{HCl}$  приводит к смеси амидов **8** и **9** в соотношении 3:1, с общим выходом 99%. К сожалению, соединения **8** и **9** разделить не удалось, поэтому высушиванием смеси карбоксамидов при  $200^\circ\text{C}$  на открытом воздухе получен каркасный  $\gamma$ -дикетон **9** с количественным выходом (схема 3). В других условиях, приводящих только к амидам со структурой каркасного  $\gamma$ -дикетона **10** и **11**, хлорангидрид **7** кипятили с октадециламином или акриламидом в безводном диоксане (схема 3).

Схема 3



Подтверждением строения карбамидов **8-11** является наличие в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналов углеродов  $\text{CONH}$  групп в области  $\delta_{\text{с}} 171.26\text{-}179.39$  м.д. для соединений **8-10** и  $\delta_{\text{с}} 168.86$  м.д. для **11** соответственно.

### 1.3. СИНТЕЗ АЛЛИЛОВЫХ И МЕТАКРИЛОВЫХ ЭФИРОВ НА ОСНОВЕ КАРКАСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

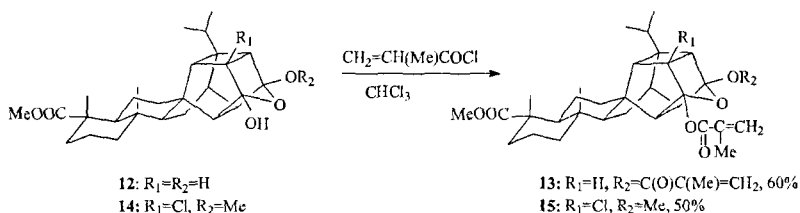
Превращение гидроксильных и карбоксильных функций в простые и сложные



эфир, в первую очередь, в аллиловые, даст возможность для дальнейшей функционализации боковых цепей и/или полимеризации. Для синтеза подобных структур, перспективными являются каркасные продукты фотохимических реакций производных хинопимаровой кислоты, которые имеют карбоксильные и гидроксильные группы. С целью функционально-ориентированного дизайна каркасных производных хинопимаровой кислоты нами разработаны методы введения фрагментов, содержащих двойную связь, в каркасную и дитерпеновую части молекулы.

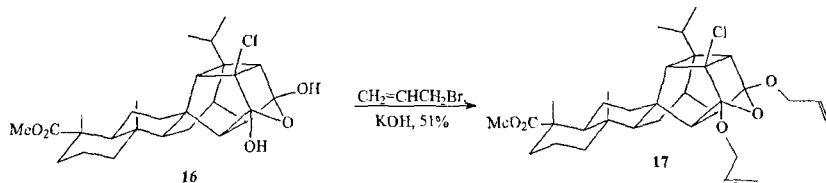
В качестве исходного соединения использовалась окса-«птичья клетка» **12**, синтезированная обработкой Zl в уксусной кислоте продукта фотолиза метилового эфира хинопимаровой кислоты. Взаимодействие метилового эфира окса-«птичьей клетки» **12** с хлорангидридом метакриловой кислоты проводили при кипячении в хлороформе. Получили 14,16-бис(метакрилоилокси)-производное окса-«птичьей клетки» **13** с выходом 60% (схема 4). Введение в эту реакцию 18-хлор-16-метокси-окса-«птичьей клетки» **14** приводит к монозамещенному продукту **15** с выходом 50% (схема 4).

Схема 4



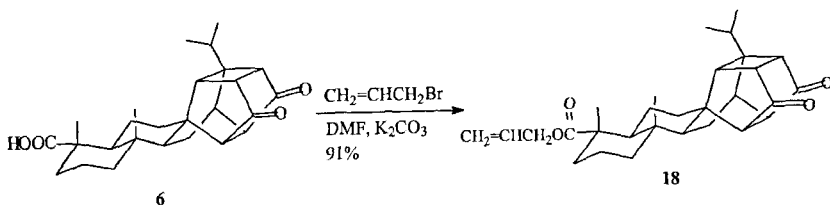
О-Алкилированием метилового эфира 18-хлор-окса-«птичьей клетки» **16** аллилом бромистым в присутствии KOH синтезировано бис(аллилокси)производное **17** с выходом 51% (схема 5).

Схема 5



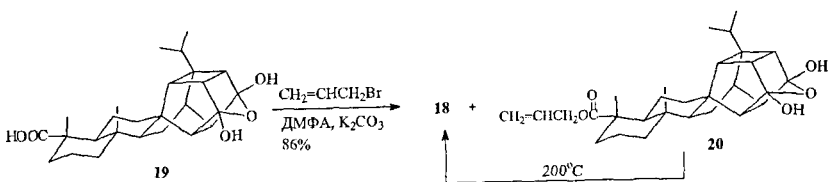
Сложный эфир **18**, содержащий ненасыщенный фрагмент в дитерпеновой части молекулы, получен по реакции кислоты **6** с алилом бромистым в ДМФА в присутствии поташа (схема 6).

Схема 6



Введение в эту реакцию *окса*-«птичьей клетки» **19** неожиданно привело к смеси двух алиловых эфиров: со структурой дикетогокаркаса **18** и *окса*-«птичьей клетки» **20** в соотношении 5:1. Соотношение алиловых эфиров **18**, **20** определяли по соотношению интенсивностей дублетных сигналов метиновых углеродов в изопропильных группах в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Так как, соединения **18** и **20** не удалось разделить, смесь алиловых эфиров была переведена с количественным выходом в соответствующий дикетогокаркас **18**, высушиванием смеси соединений **18** и **20** при  $200^\circ\text{C}$  (схема 7).

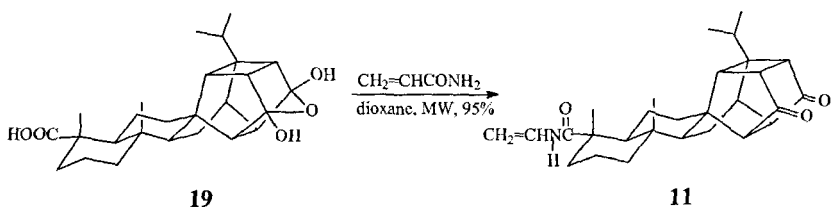
Схема 7



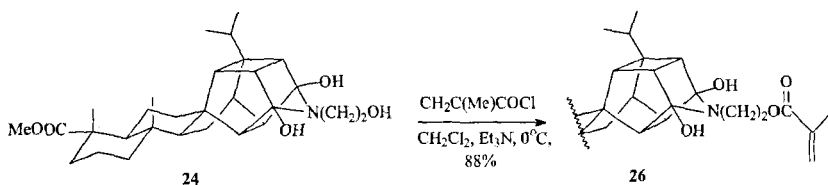
Строение всех синтезированных соединений доказано на основании данных ЯМР-спектроскопии и данных элементного анализа.

Таким образом, представлены примеры простого и удобного введения ненасыщенных фрагментов в молекулу каркасных производных хинопимаровой кислоты путем образования алиловых и метакриловых эфиров.





Следует отметить, что синтезированные *аза*-«птичьи клетки» так же могут быть использованы в качестве оптически активных строительных синтонов для получения более сложных молекул. Примером может служить введение *непредельной* функции в структуру соединения **24** реакцией с хлорангидридом метакриловой кислоты. Реакцию проводили в хлористом метиле в присутствии триэтиламина при 0°C, 15-метакрилоилоксиэтил-*аза*-«птичья клетка» **26** получена с выходом 88% (схема 10).



Таким образом, продемонстрирована возможность одностадийного синтеза *аза*-«птичьей клетки», характеризующаяся высоким выходом целевого продукта.

#### 1.4.1. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ТИОКАРБАМИДОВ И КАРБАМИДОВ С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

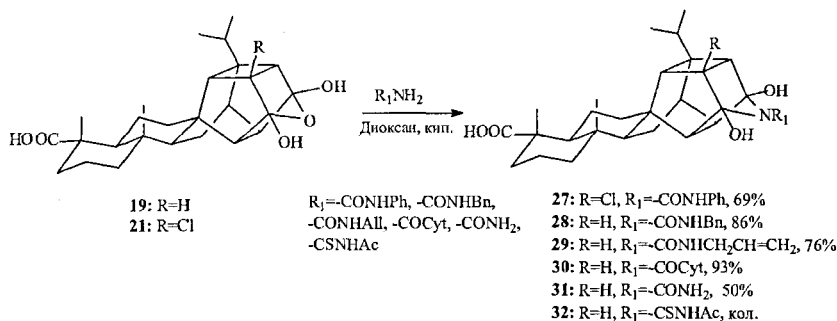
Замещенные мочевины, в том числе тиомочевины, привлекают к себе внимание благодаря разнообразному применению в промышленности, технике, сельском хозяйстве, медицине. Они широко используются в качестве лекарственных препаратов и красителей, пестицидов и регуляторов роста растений, являются эффективными присадками различного назначения к углеводородным топливам и маслам, полимерным материалам.

Производные тиомочевины в состоянии координировать атомы переходных металлов в качестве нейтральных лигандов, моноанионов или дианионов. Донорные атомы кислорода, азота и серы в замещенных мочевинах и тиомочевинах обеспечивают возможности множества соединений.

Показанная выше возможность простого и удобного метода синтеза *аза*-«птичьих клеток» на основе реакции с первичными аминами и амидами стимулировала нас разработать метод введения тиио- и карбамидного фрагментов в структуру каркасных дитерпеновых производных.

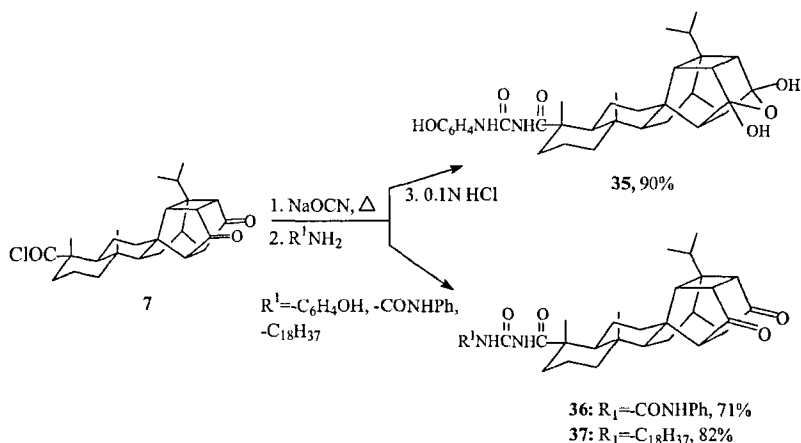
Новые производные мочевины, содержащие в своем составе фрагменты *аза*-«птичьей клетки», получены при взаимодействии *окса*-«птичьих клеток» **19** и **21** с монозамещенными мочевинами (*N*-фенил-, *N*-бензил-, *N*-аллилмочевиной и цитизин-12-карбамидом, мочевиной) и тиомочевинами (*N*-ацетилтиомочевиной и цитизин-12-тиокарбамидом) (схема 11). Кипячение в диоксане *окса*-«птичьей клетки» и монозамещенных мочевины или тиомочевины приводит к продуктам **27-32**. Реакцию с *N*-фенилмочевиной проводили при облучении мультимодовым излучателем в течение 10 мин. Цитизин-12-тиокарбамид в эту реакцию не вступает вследствие низкой растворимости последнего в диоксане. Вовлечение в эту реакцию мочевины показало, что реакция протекает с конверсией ~50%. Увеличение времени реакции, использование избытка мочевины или привлечение микроволнового излучения не оказало существенного влияния на исход реакции.

Схема 11



Другой подход к введению фрагментов карбамидов и тиокарбамидов, имеющих в составе оптически активный дитерпеновый фрагмент, основан на трансформации





Таким образом, предложены методы синтеза оптически активных замещенных карбамидов и тиокарбамидов, содержащих каркасный дитерпеновый фрагмент, основанные на трансформации как каркасной, так и дитерпеновой части молекулы.

### 1.5. БИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ С ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫМ КАРКАСНЫМ ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

В последние годы одним из актуальных направлений органической химии становится синтез соединений с несколькими полициклическими структурами. Объединение в одной молекуле нескольких дитерпеноидных структур приводит к появлению новых видов биологической активности. Подобные соединения, проявляющие свойства агонистов X рецепторов печени, известны например, для подокарповой кислоты. Кроме того, бимолекулярные продукты, связанные длинноцепными мостиками, могут выступать в качестве «клефт»-типа супрамолекулярных рецепторов, способных избирательно связывать молекулы органических и природных соединений в их полости и ловушки. Например, такие системы синтезированы на основе дитерпена изостевиола.

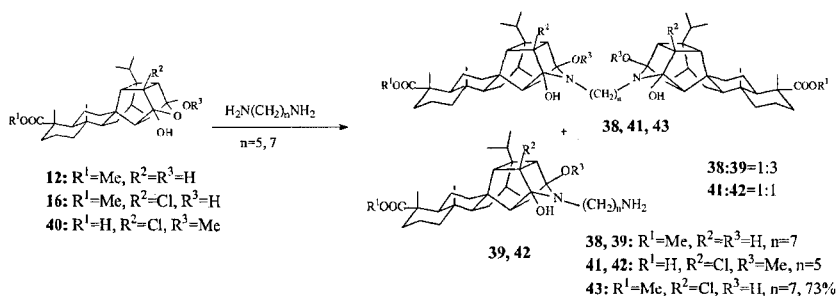
Весьма интересны, с точки зрения синтеза подобных структур, оптически активные каркасные продукты фотохимических реакций производных хинолиमारовой кислоты,

открывающие широкие возможности для синтеза бимолекулярных структур, ковалентно связанных спейсерами.

Реакцию *окса*-«птичьих клеток» **16**, **12**, **40** с  $\alpha,\omega$ -диаминоалканами проводили по аналогии со взаимодействием *окса*-«птичьих клеток» с монозамещенными аминами: кипячением в диоксане в присутствии молекулярных сит  $4\text{ \AA}$ , соотношение реагентов - *окса*-«птичьей клетка»: диаминоалкан=2:1. В качестве  $\alpha,\omega$ -диаминоалканов использовали - 1,3-диаминопропан, 1,4-диаминобутан, 1,5-диаминопентан и 1,7-диаминогептан.

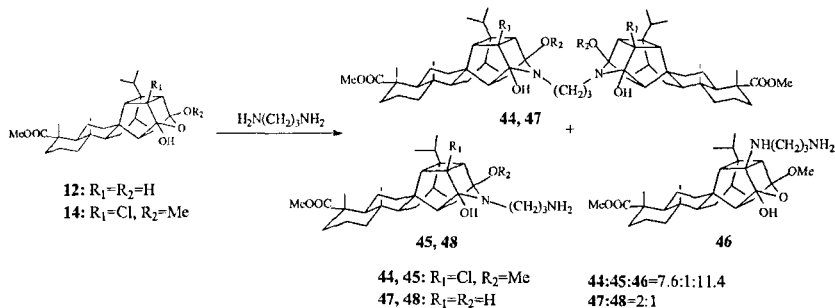
Проведение реакции в стандартных условиях, отработанных на получении *аза*-«птичьих клеток», во всех случаях приводит к образованию смеси бимолекулярных продуктов с продуктами монозамещения с высокими выходами (схема 14). Так, в случае реакции метилового эфира *окса*-«птичьей клетки» **12** и 1,7-диаминогептана наблюдается предпочтительное образование *аза*-«птичьей клетки» **39**, соотношение бимолекулярный продукт **38** : *аза*-«птичьей клетки» **39** =1:3. В случае реакции 18-хлор-16-метокси-*окса*-«птичьей клетки» **40** и 1,5-диаминопентана образуется равная смесь соединений **41** и **42** (схема 14).

Схема 14



Реакция метилового эфира 18-хлор-*окса*-«птичьей клетки» **16** с 1,7-диаминогептаном при кипячении в диоксане без молекулярных сит протекает с образованием единственного продукта реакции - бимолекулярного продукта **43** (схема 14). В аналогичных условиях реакция метилового эфира 18-хлор-16-метокси-*окса*-«птичьей клетки» **14** и 1,3-диаминопропана дает смесь трех продуктов: продукта монозамещения по атому Cl **46**, би-*аза*-«птичьей клетки» **44** и монозамещенной *аза*-«птичьей клетки» **45** в соотношении **46:44:45=11.4:7.6:1** соответственно (схема 15).

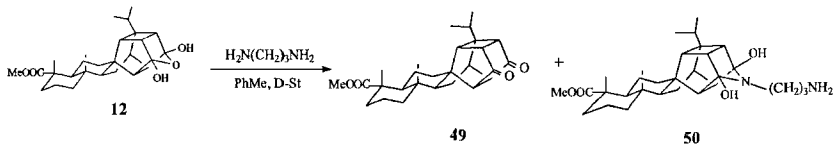




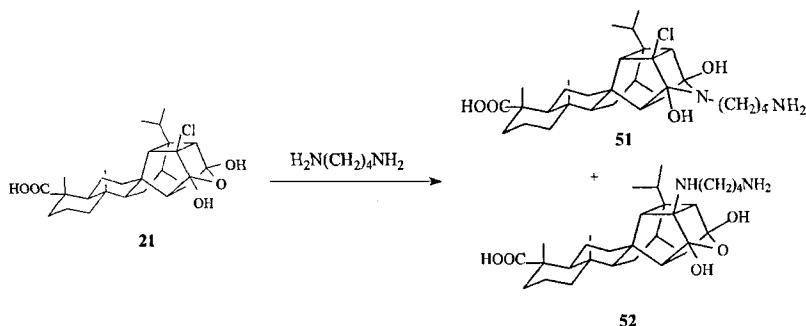
В спектре ЯМР  $^{13}C$  смеси продуктов **44-46** наблюдаются три синглетных сигнала атома  $C^{13}$  в области 68-73 м.д. Согласно расчетам по аддитивным схемам наиболее сильнополюный сигнал  $\delta_C$  68.51 м.д. относится к углероду  $C^{18}$ -N соединения **46**, сигналы в слабой области поля 72.43 и 72.58 м.д. относятся к атомам углеродов  $C^{18}$ -Cl соединений **44** и **45**. Кроме того, в области  $\delta_C$  98-114 м.д. наблюдается разной интенсивности три пары синглетных сигналов углеродов  $C^{14,16}$ . Согласно расчетам по аддитивным схемам наиболее сильнополюная пара сигналов ( $\delta_C$  98.72 и 100.37 м.д.) относится к соединению **44**, пара сигналов наименьшей интенсивности ( $\delta_C$  103.84 и 104.01 м.д.) относится к аза-клетке **45** и наиболее слабополюная пара сигналов ( $\delta_C$  106.20 и 114.14 м.д.) относится к продукту замещения по атому хлора **46**.

Проведение реакции в стандартных условиях между метиловым эфиром *окса-«птичьей клетки»* **12** и 1,3-диаминопропаном приводит к смеси бимолекулярного продукта **47** и аза-клетки **48** в соотношении 2:1 (схема 15). В спектре ЯМР  $^{13}C$  смеси продуктов **47** и **48** наблюдаются по две пары синглетных сигналов  $\delta_C$  103.10 и 104.36 м.д. и  $\delta_C$  85.28 и 83.20 м.д. Согласно расчетам по аддитивным схемам в сильном поле находится синглетная пара сигналов атомов углеродов  $C^{14,16}$  относящаяся к аза-клетке **48**, а в более слабом поле находится пара сигналов атомов углеродов  $C^{14,16}$  относящаяся к соединению **47**.

Попытка ужесточения условий реакции *окса-каркаса* **12** с 1,3-диаминопропаном (кипячение в толуоле с насадкой Дина-Старка в течение нескольких суток), при неполной конверсии исходного *окса-каркаса* **12** привела к образованию продукта дегидратации *окса-каркаса* – *дикетокаркаса* **49**, описанного ранее, и аза-«птичьей клетки» **50** (схема 16).



При кипячении 18-хлор-окса-«птичьей клетки» **21** с 1,4-диаминобутаном образуется равная смесь *aza*-«птичьей клетки» **51** и продукта замещения по атому хлора **52** (схема 17).



В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  смеси продуктов **51** и **52** наблюдаются два синглетных сигнала атома углерода  $\text{C}^{18}$   $\delta_{\text{C}}$  68.80 и 71.86 м.д. Согласно расчетам по аддитивным схемам в сильном поле находится синглетный сигнал ( $\delta_{\text{C}}$  68.80 м.д.) атома углерода связанного с атомом азота. Сигнал атома углерода  $\text{C}^{18}\text{-Cl}$  остается в более слабом поле, в области 71-73 м.д.

Попытка микроволнового облучения для ускорения реакции между *окса*-«птичьей клеткой» и  $\alpha,\omega$ -диаминоалканами к успеху не привела. Во всех случаях, в зависимости от времени облучения, в большей или меньшей степени образуется каркасный  $\gamma$ -дикетон, что очевидно связано с дегидратацией *окса*-«птичьей клетки» под воздействием микроволнового излучения.

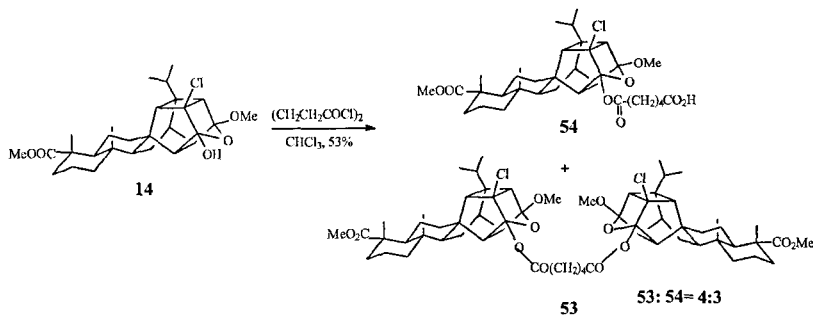
Соотношение образующихся продуктов определяли по интегральной интенсивности четвертичного сигнала углерода при  $\text{C}^{18}$  (в случае хлорзамещенных

продуктов) или по интегральной интенсивности синглетных сигналов  $C^{14,16}$  в спектрах ЯМР  $^{13}C$ .

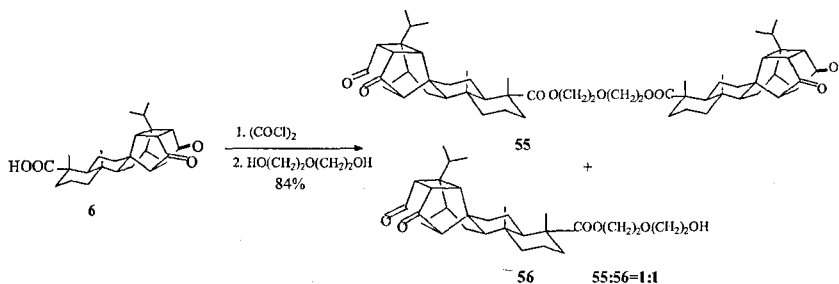
Альтернативным подходом к синтезу бимолекулярных продуктов, связанных длинноцепными мостиками, может служить реакция этерификации. Нами осуществлены синтезы диэфиров с двумя каркасами *окса*-«птичья-клетка» с дитерпеновым фрагментом.

Для синтеза бис-производного *окса*-«птичьей клетки» со сложноэфирным фрагментом **53** в качестве исходного соединения использовали *окса*-«птичью клетку» **14**. Взаимодействие *окса*-«птичьей клетки» **14** с дихлорангидридом адипиновой кислоты проводили при кипячении в хлороформе, соотношение реагентов - *окса*-«птичья клетка» : дихлорангидрид равно 2:1. Наряду с бис-производным **53** отмечено и образование сложного эфира **54** в соотношении 4:3 (схема 18). Соотношение продуктов реакции определяли по интегральной интенсивности сигналов водородов метоксильной группы в спектрах ЯМР  $^1H$ .

Схема 18

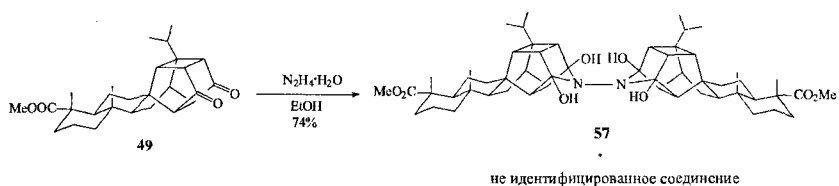


Другой подход к синтезу бис-производных основан на взаимодействии хлорангидрида дикетокаркаса **7**, синтезированного из кислоты **6** и оксалилхлорида, и диэтиленгликоля, соотношение реагентов – хлорангидрид **7** : диол равно 2:1. Реакция протекает с образованием бис-производного **55** и сложного эфира **56** в соотношении 1:1 (схема 19).



Для синтеза бимолекулярных продуктов часто используют азинные линкеры, образующиеся путем реакций кетогрупп с гидразином. Этот подход был реализован в случае каркасного  $\gamma$ -дикетона **49**. Взаимодействие метилового эфира каркасного  $\gamma$ -дикетона **49** с гидразин-гидратом проводили при кипячении в этаноле. Выявлено, что при использовании соотношения реагентов дикетон **49** :  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} = 2:1$ , вместо ожидаемой сшивки двух молекул каркаса диазинными мостиками, наблюдается образование бис-*aza*-«птичьей клетки» **57** и не идентифицированного продукта в соотношении 10:1 (схема 20). При использовании соотношения реагентов дикетон :  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} = 1:2$  так же наблюдается образование бис-*aza*-«птичьей клетки» **57** и не идентифицированного продукта, но в соотношении 3:1.

Схема 20



Строение всех синтезированных соединений доказано с помощью ЯМР-спектроскопии и данных элементного анализа.

Таким образом, предложены методы синтеза оптически активных линкерносвязанных бимолекулярных каркасных производных хинонимаровой кислоты – заготовок для супрамолекулярных ансамблей: «клефт» - типа молекул и монодендронов.

## 1.6. КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПЕКТРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Расчеты биологической активности, проведенные с помощью системы «PASS» (НИИ Биомедицинской химии РАМН, лицензионное соглашение от 23.11.07 г.), показали, что соединения **2a**, **17**, **18**, **23**, **25**, **29**, **33**, **35** и **57** с вероятностью более 70% могут обладать потенциальной антацидной, противовирусной (грипп) и нейрофизиологической активностью, карбамид **9** может проявлять мочегонные (калийсберегающие) свойства, а карбамид **29** понижающие холестерин свойства.

### ВЫВОДЫ

1. Исследована зависимость химического поведения от структурно-функциональных особенностей каркасных производных хинопимаровой кислоты. Найдены условия селективного получения каркасных  $\gamma$ -дикетонов, или *окса-«птичьей клетки»*, и их взаимного перехода.
2. Впервые осуществлен фотохимический синтез метилзамещенных каркасных соединений с дитерпеновым фрагментом типа «птичья клетка» из аддуктов диенового синтеза левопимарой кислоты и 2-метил-1,4-бензохинона. Показано, что наличие метильного заместителя в молекуле хинопимаровой кислоты способствует трансаннулярной циклизации с участием метанола.
3. Разработан одностадийный метод получения *aza-«птичьей клетки»* с дитерпеновым фрагментом на основе реакции *окса-«птичьей клетки»* с первичными аминами и амидами.
4. Взаимодействием функциональных групп как каркасной, так и дитерпеновой части молекулы впервые получены новые оптически активные амиды, замещенные карбамиды и тиокарбамиды с каркасным дитерпеновым фрагментом. Показана возможность получения карбоксамидов в условиях микроволнового облучения.
5. Впервые синтезированы аллиловые и метакриловые эфиры каркасных производных хинопимаровой кислоты различной топологии.
6. Взаимодействием *окса-«птичьей клетки»* с  $\alpha,\omega$ -диаминоалканами, дихлорангидридом адипиновой кислоты, а также хлорангирида каркасного  $\gamma$ -дикетона с диэтиленгликолем, впервые синтезированы C-8, C-14 и N-15 бимолекулярные каркасные производные хинопимаровой кислоты. Обнаружено, что присоединение

гидразин-гидрата к каркаскому  $\gamma$ -дикетону приводит к образованию N-15 бимолекулярной аза-«птичьей клетки» с дитерпеновым фрагментом.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:**

1. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Оптически активные каркасные компоненты супрамолекулярных ансамблей из производных хинопимаровой кислоты // Вестник Башкирского государственного университета, 2010. – Т.15, №4. – С. 1150.
2. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Синтез каркасных производных на основе 2- и 3-метилхинопимаровых кислот // Вестник Башкирского государственного университета, 2011. – Т.16, №4. – С. 1140 – 1143.
3. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф. Синтез «длинноцепного» димера аза-«птичьей клетки» с дитерпеновым фрагментом. // Тезисы докладов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений», г. Ташкент, Узбекистан, 2009. – С.122.
4. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф. Синтез оптически активного строительного блока для супрамолекулярных ансамблей на основе каркасного соединения с дитерпеновым фрагментом. // Тезисы доклада VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009», г. Уфа, 2009. – С.198.
5. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф. Синтез сложноэфирного бис-производного на основе каркасного соединения с дитерпеновым фрагментом. // Тезисы доклада VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина». Уфа, 6-8 апреля 2010. – С. 218.
6. Кузьмич Р.В., Кунакова Р.В., Вафина Г.Ф. Трансаннулярная циклизация в системе гептацикло[10.8.0.0<sup>3,7</sup>.0<sup>4,11</sup>.0<sup>5,10</sup>.0<sup>8,12</sup>.0<sup>15,20</sup>]икозана // Тезисы доклада VII Республиканской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий». Уфа, 2010. – С. 79.
7. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф. Синтез новых оптически активных мочевины с дитерпеновым фрагментом // Тезисы доклада всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии». Казань, 2010. – С. 154.
8. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф. Синтез оптически активных тиомочевин с дитерпеновым фрагментом // Тезисы доклада международной школы-конференции

- для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании». Уфа, 3-7 октября 2010. – С. 181.
9. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф., Юнусов М.С. Синтетические трансформации каркасных производных хинопимаровой кислоты // Тезисы доклада научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений». Ташкент, 2010. – С. 28.
10. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф. Синтез аллилд(7*S*,8*S*,16*R*,20*R*)-16,20-диметил-4-изопропил-6,9-диоксогептацикло[10.8.0.0<sup>3,7</sup>.0<sup>4,11</sup>.0<sup>5,10</sup>.0<sup>8,12</sup>.0<sup>15,20</sup>]икозан-16-карбоновой кислоты // Тезисы доклада международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании», Уфа, 2-6 октября 2011. – С. 209.

Соискатель:

Лицензия №0177 от 10.06.96 г.  
Подписано в печать 13.01.2012. Бумага офсетная. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>  
Гарнитура «Таймс». Опечатано на ризографе. Усл. печ. л. 1,5.  
Тираж 125. Заказ 272.

Типография Уфимского государственного нефтяного технического университета  
Адрес издательства и типографии:  
450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1