

Н. Мерхатұлы

**ХИМИЯ МОНО- И
БИЦИКЛИЧЕСКИХ
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ
γ-ЛАКТОНОВ**

УДК 547. 314 (075)
ББК 24.2 я73
М 52

Рецензенты

д-ра хим. наук, проф. О.А.Нуркенов, С.Н.Никольский

Мерхатұлы Н.

М 52 Химия моно- и бициклических сесквитерпеновых γ -лактонов. Караганда: "Гласир", 2015. - 166 с.

ISBN 978-601-7792-80-0

В монографии обобщены и систематизированы результаты собственных исследований и литературные данные по химии моно- и бициклических сесквитерпеновых γ -лактонов. Рассмотрены строение, биосинтез, полный химический синтез и химические превращения моно- и бициклических сесквитерпеноидов. Обсуждены механизмы и стереохимия различных реакции, спектральные характеристики, биологическая активность моно- и бициклических сесквитерпеновых γ -лактонов.

Книга предназначена для химиков-органиков, научных сотрудников, преподавателей, студентов, магистрантов и докторантов химических вузов.

УДК 547. 314 (075)
ББК 24.2 я73

ISBN 978-601-7792-80-0

© Мерхатұлы Н., 2015

Предисловие

Моно- и бициклические сесквитерпеновые γ -лактоны, широко распространенные в цветковых растениях семейства сложноцветных (*Asteraceae*), являются ценным исходным сырьем для получения самых различных биологически активных веществ и лекарственных препаратов.

Начиная, с 70-х годов прошлого столетия химический состав цветковых растений стал объектом интенсивных исследований. Этому способствовало развитие химии сесквитерпеновых γ -лактонов, методов их анализа и установление строения, а также изучение их биологической активности.

В монографии обобщен экспериментальный материал по химии и биологической активности моно- и бициклических сесквитерпеновых γ -лактонов.

Книга состоит из четырех глав. В первой главе приведен литературный обзор по классификации, структуре, биогенезу и полному химическому синтезу некоторых моно- и бициклических сесквитерпеновых γ -лактонов. Во второй главе обсуждаются химические превращения гермакрановых, гваяновых и эвдесмановых сесквитерпеновых γ -лактонов. В третьей – рассматривается биологическая активность сесквитерпеновых γ -лактонов, а также взаимосвязь между структурой и биологической активностью природных сесквитерпеновых γ -лактонов и их производных. В четвертой главе обсуждаются методики синтеза производных сесквитерпеновых γ -лактонов ханфиллина, эстафиатина и α -сантонина.

Автор глубоко признателен проф. Нуркенову О.А. и Никольскому С.Н. за ряд ценных замечаний и пожеланий, высказанные в ходе работы над монографией.

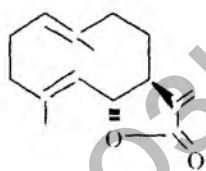
Глава 1. Сесквитерпеновые γ -лактоны. Классификация, строение и биосинтез

1.1 Классификация и строение сесквитерпеновых γ -лактонов

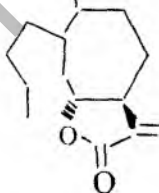
В растительном мире широко распространена большая группа природных терпеноидных соединений – сесквитерпеновые γ -лактоны (сесквитерпеноиды), насчитывающие в настоящее время более 4000 представителей. Они содержатся в цветковых растениях семейств *Amaranthaceae*, *Aristolochiaceae*, *Asteraceae*, *Apiaceae*, *Canellaceae*, *Labiatae*, *Magnoliaceae*, *Lauraceae*, а также некоторых мхах и грибах [1-3]. Наибольшее число сескви-терпеновых лактонов в настоящее время выделено из представителей семейства *Asteraceae* (сложноцветных).

Сесквитерпеновые γ -лактоны по химическому строению представляют собой моно-, би- и трициклические соединения, состоящие из 15 углеродных атомов. Кроме того, в строении всех представителей этой группы сесквитерпеноидов присутствует γ -лактонный цикл.

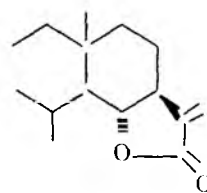
Сесквитерпеноиды классифицируются, в основном, по типам карбоциклов. Известно 19 скелетных типов этой группы веществ. Наиболее распространенными среди них являются моноциклические - гермакранолиды (1), ксантанолиды (2) и элеманолиды (3), а также бициклические - эвдесманолиды (4), гваянолиды (5) и псевдогваянолиды (6) [1, 4-8]:



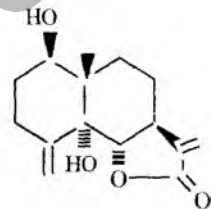
(1)



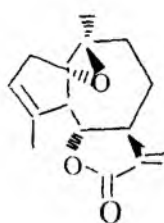
(2)



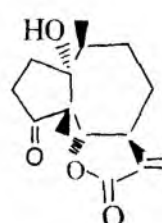
(3)



(4)



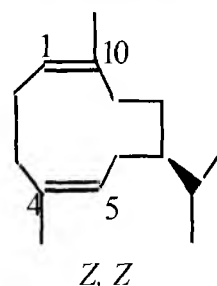
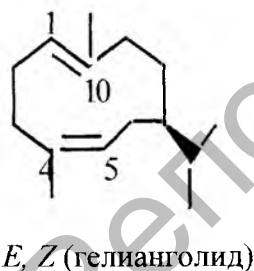
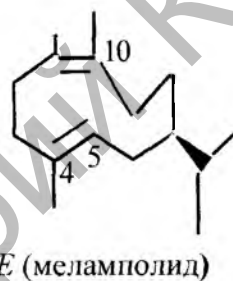
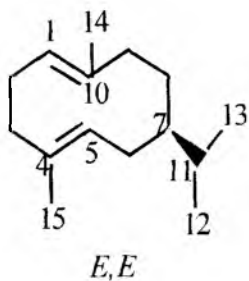
(5)



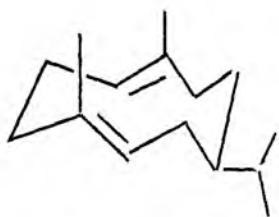
(6)

Среди указанных сесквитерпеновых γ -лактонов наиболее широко распространенными в природе и разносторонне стереохимически изученными являются моноциклические гермакранолиды (1) (известно более 600 представителей гермакранолидов) [1-7, 9].

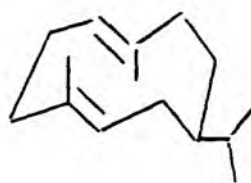
В основе структуры гермакранолидов лежит углеродный скелет циклодекана с двумя эндоциклическими двойными связями в положениях 1(10), 4(5) и метильными группами в положениях C₄ и C₁₀, а также изопропильной группой при C₇ согласно изопреновому правилу. Однако встречаются примеры, когда в гермакранолидах одна из двойных связей смещена к положению 9(10) [10], заменена эпоксидным кольцом [11] или отсутствует [12]. Гермакранолиды по цис-, транс-конфигурации эндоциклических двойных связей (или их заменяющих эпокси групп) циклодекана в положениях 1(10), 4(5) делятся на четыре возможных геометрических изомера [9,13]:



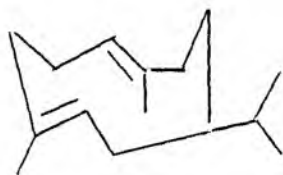
Согласно работе Самека [14], для *E, E*-гермакранолидов в растворе реализуются характерные конформации циклодекана-диенового кольца: кресло-кресло, кресло-ванна и два вида формы ванна-ванна, которые обозначаются соответственно символами: ${}^1D^{14}, {}^{15}D_5$ (a), ${}^1D_{14}, {}^{15}D^5$ (c), ${}^1D_{14}, {}^{15}D_5$ (b) и ${}^1D^{14}, {}^{15}D^5$ (d). Конформация кресло-кресло (a) с конфигурацией ${}^1D^{14}, {}^{15}D_5$ в природных гермакранах встречается часто [11,15-17]:



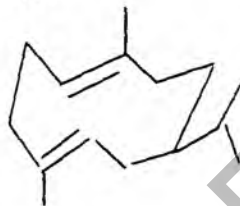
(a)



(b)



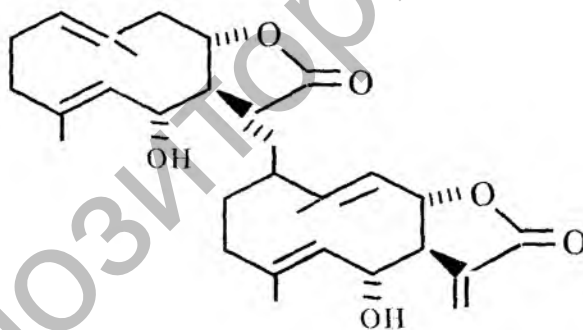
(c)



(d)

В строении молекулы природных гермакранолидов могут содержаться различные функциональные группы, например такие как фурановое кольцо при C₇-C₈, а также γ,γ - и β,γ -дилактонные циклы [1, 3, 18, 19].

Имеется сообщение [20] о выделении из растительных источников димерного гермакранолида (7):

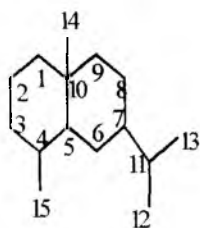


(7)

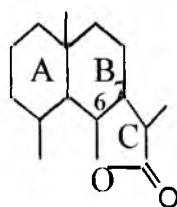
Наиболее часто природные гермакранолиды содержат в структуре сложозфирные, гидроксильные, кетонные и эпоксидные группы. Кроме того, выделены и изучены гермакранолиды с пероксидной, альдегидной и карбоксильной группой, а также содержащие атом хлора [2-23].

Бициклические сесквитерпеновые γ -лактоны эвдесманового типа – эвдесманолиды (4) (в настоящее время известно более 200 представителей эвдесманолидов) в основе строения имеют

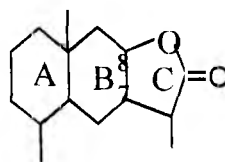
селиановую структуру (8). По расположению лактонного цикла они подразделяются на линейные (при C_7-C_8) и нелинейные (при C_6-C_7) эвдесманолиды [1, 3, 7]:



(8)

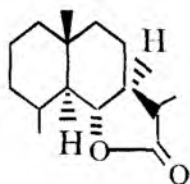


нелинейный

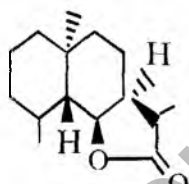


линейный

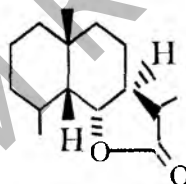
В нелинейных эвдесманолидах по характеру сочленения циклов A/B и B/C наблюдаются следующие виды конфигурации: транс, транс; транс, цис; цис, транс:



транс, транс

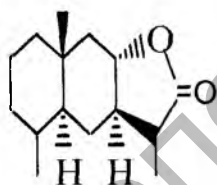


транс, цис

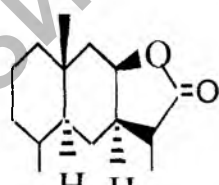


цис, транс

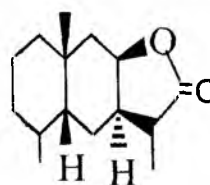
А у линейных эвдесманолидов реализуются : транс, транс; транс, цис и цис, цис сочленения:



транс, транс



транс, цис

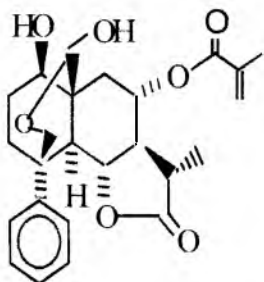


цис, цис

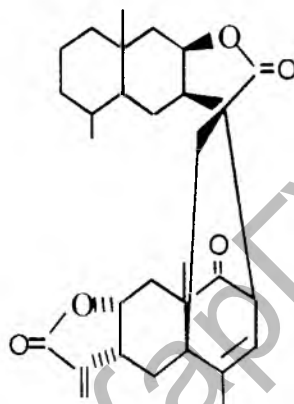
Как показано, в линейных эвдесманолидах во всех типах сочленения угловая метильная группа (атом C_{14}) и протон H_7 принимают соответственно, β - и α -ориентации. А в случае нелинейных эвдесмановых сесквитерпеноидов при транс, цис-сочленении A/B и B/C циклов атом C_{14} может находиться в α -ориентации. В природных эвдесманолидах (линейных и нелинейных) преобладают транс-транс сочленения циклов A/B и B/C [21]. Многие эвдесмановые сесквитерпеновые лактоны в своей структуре содержат

двойные связи (или эпокси - группы) в положениях 3(4), 4(5) и 4(15), а также гидроксильные или кетонные группы. преимущественно. при C₁, C₃ и C₈ [1,3].

Кроме того, выделены эвдесманолиты с фенильной группой (9) [24-27] и изучено димерное эвдесмановое соединение (10) [21,28]:

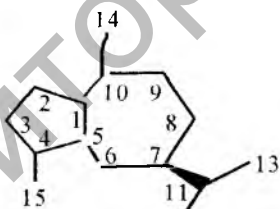


(9)



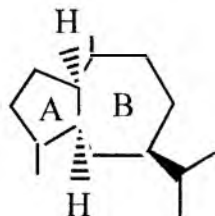
(10)

Бициклические сесквитерпеновые γ -лактоны гваянового типа – гваянолиты (5) (в настоящее время известно более 300 представителей) имеют гидроазуленовую структуру (11), содержащие при C₄, C₁₀ метильные и у C₇ β -изопропильные группы [1, 8, 29, 30]:

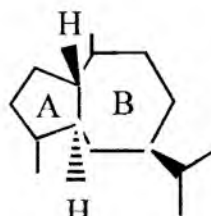


(11)

Многие природные гваянолиты имеют нелинейные строения. Пяти- и семичленные карбоциклы гваяна (A/B) сочленяются в цис- или транс- положениях:



цис-гваян

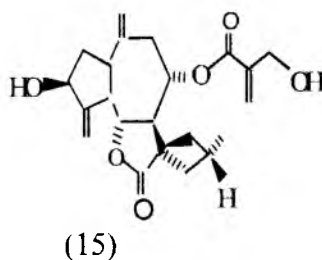
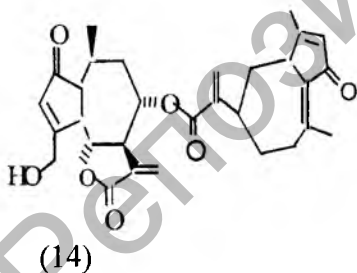
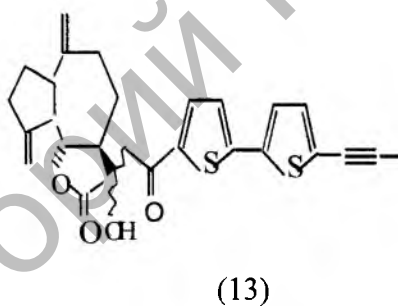
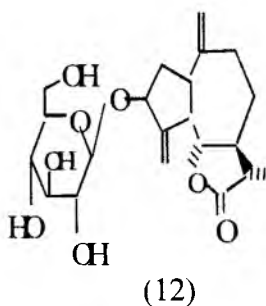


транс-гваян

У большинства дис-гваянолидов в сочленение γ -лактонного кольца (С и В) находится в транс-положении:



У природных гваянолидов кроме γ -лактонного цикла имеются кетонная-, гидроксильная, эпоксидная и сложноэфирные группы. Кроме того, из растений были выделены гваянолиды содержащие атом хлора и гликозидный остаток – инсерин F (12) при С₃ [31, 33]. Описан серосодержащий гваянолид (13) [34]:



В корнях *Hypochaeris oligocephala* обнаружен гваянолид (14) [35]. Из *Sentaurea clementei* D.C. выделены оксетансодержащие гваянолиды типа клементин (15) [36]. Кроме того, в природе существуют и димерные гваянолиды [37-42].

1.2 Биогенез сесквитерпеновых γ -лактонов в растительном организме

Согласно биогенетической теории Ружичка [43], в качестве возможного предшественника в биосинтезе сесквитерпеноидов предложено соединение фарнезилового скелетного типа. При этом предполагают, что биосинтез основных скелетных типов сесквитерпеноидов происходит в процессе циклизации *транс-транс*-фарнезилпирофосфата (16). Циклизация фарнезил-пирофосфата (16) первоначально приводит к моноциклическому продукту гермакранового типа (17) (рисунок 1):

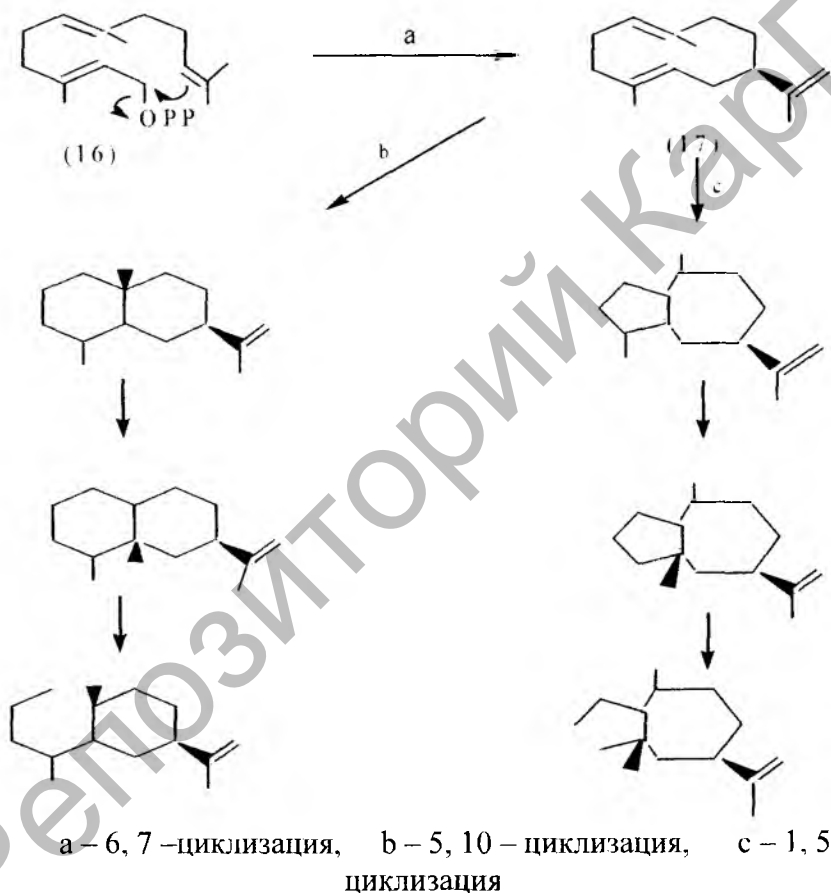
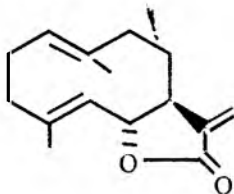


Рисунок 1- Возможные пути биосинтеза скелетных типов сесквитерпеноидов цветковых растений.

Простым представителем соединений гермакранового скелетного типа является сесквитерпеновый лактон - костунолид (18), выделенный из видов сложноцветных *Ambrosia*, *Artemisia*, *Centaurea*,

Chrysanthemum, Cosmos, Critonia, Hymenollea, Inula, Lauris, Matricaria, Saussurea [2, 3, 43, 44]:



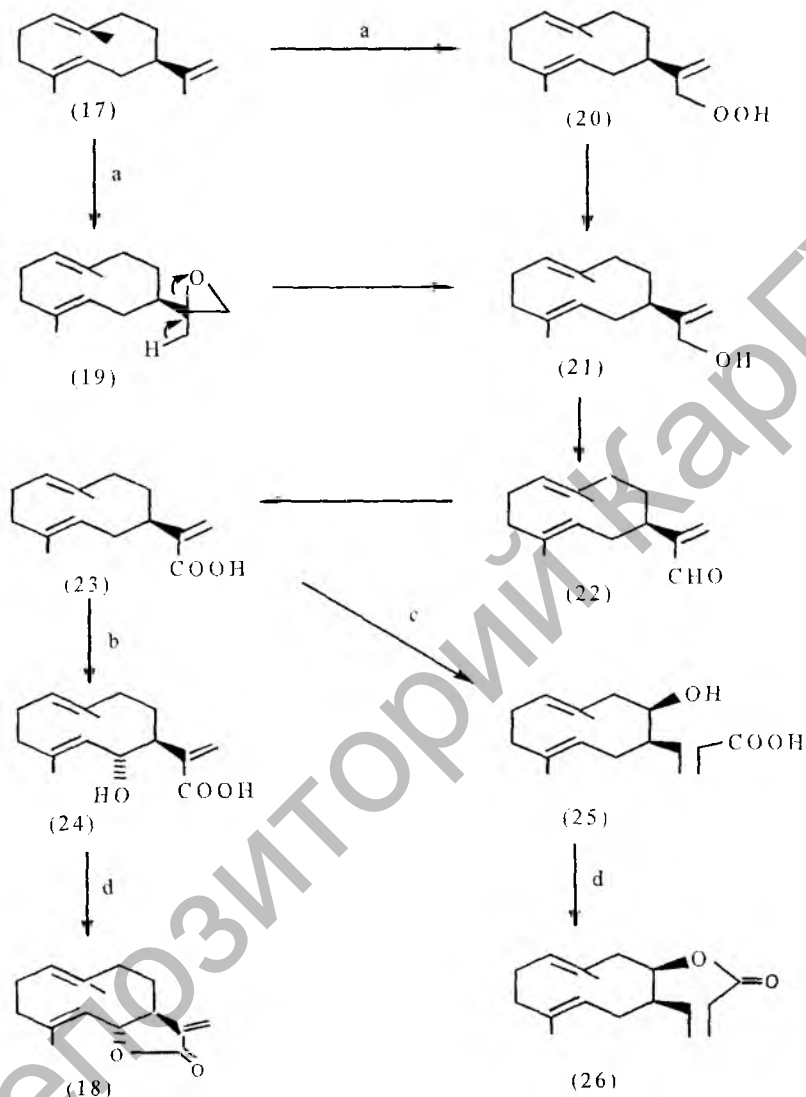
(18)

При последующей трансаннулярной циклизации гермакрана (17) образуются другие скелетные типы сесквитерпеноидов. Следовательно, в качестве биогенетического предшественника данной группы природных соединений был предложен гермакранный тип структуры сесквитерпеноидов.

Дальнейшее развитие эта гипотеза получила в работах Гейссмана и Герца [2,45,46], предложивших возможные биогенетические пути образования γ -лактонного цикла сесквитерпеноидов (рисунок 2). Предложенная гипотетическая схема биогенеза γ -лактонного цикла, в основном, включает окислительные процессы. Первоначально окисляется изопрופןильный фрагмент гермакрана (17). При этом окисление может протекать по двум направлениям. Первое - через образование эпоксида (19), а второе - через гидропероксид (20). Оба пути приводят к спирту (21), из которого затем, через альдегид (22), образуется гермакрановая кислота (23). Дальнейшему окислению подвергается основной углеродный скелет в положении C₆ либо C₈. При этом образуются гидроксильные соединения (23) и (24), последующая лактонизация которых приводит к гермакранолидам типа костунолида (18) и инунолида (26). Хотя вопросы, касающиеся последовательности окисления и детального механизма образования всех соединений остаются открытыми, но основные их пути, приведенные на рисунке 2, кажутся приемлемыми, т.к. иногда лактонным компонентам растений сопутствуют гермакрановые спирты и кислоты типа (21) и (23). Присутствие костунолида (18) в *Hymenoclea monogyra* и бициклической иликовой кислоты (27) в *H. salsola* и *H. monogyra* [47] подтверждают представление о том, что биогенетическим предшественником сесквитерпеноидов является гермакранный тип структуры (17) (рисунок 3). Причем, бициклическая иликовая кислота (27) является представителем эвдесманового скелетного типа сесквитерпеноидов, которая образуется при трансаннулярной циклизации гермакрановой кислоты (23).

При химическом изучении *Inula heterolepis* Boiss [48], были выделены гермакранолиды хаагенолид (28), 1,10-эпокси-хаагенолид

(29), 9 β -гидрокси-артеморин (30) и эвдесманолид 9 β -гидроксирейнозин (31), которые тесно биогенетически взаимосвязаны между собой (рисунок 4).



a – окисление изопренильного, b - окисление C₆, c – окисление C₈,
d – лактонизация

Рисунок 2 -Возможные пути биогенеза γ -лактонного цикла сесквитерпеноидов.

Сесквитерпеновые γ -лактоны эвдесманового скелетного типа ридентин В (35), артекалин (36) и гермакранолид ридентин (37) были выделены из идентичных сборов *Artemisia tripartita* ssp. *rupicola*, а гер-

макранолид нованин (37) был изолирован из химически близкого вида *Artemisia nova* Nels и обнаружен методом ТСХ в *Artemisia tripartita* ssp.rupicola [49]. Возможный путь биогенеза этих сесквитерпеноидов в *Artemisia tripartita* ssp.rupicola можно представить как показано на рисунке 5, где в качестве возможного предшественника предлагается гермакра-нолид (32).

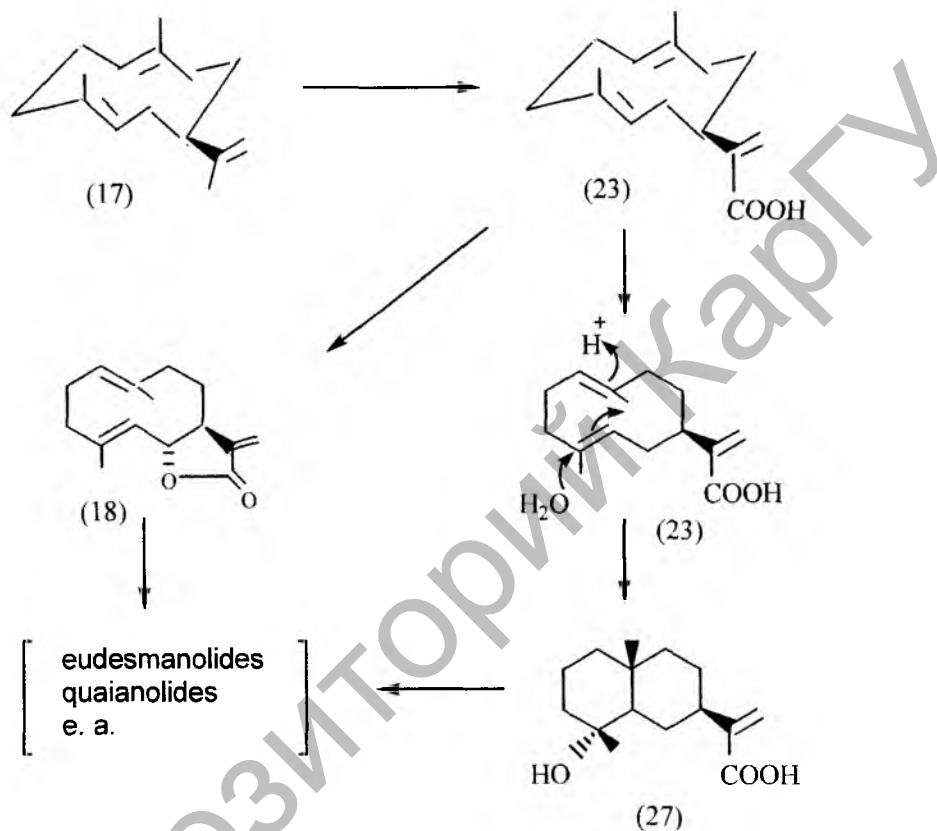


Рисунок 3 - Биогенез сесквитерпеноидов в видах рода *Hymenoclea*.

В работе [50] была представлена гипотетическая схема биогенеза эвдесманолидов арбускулина - А (40) и арбускулина - В (41), выделенных из *Artemisia arbuscula* Nutt.ssp.arbuscula, где в качестве предшественника был взят гермакранолид костунолид (18), являющийся характерным компонентом и для других родов *Asteraceae*, в частности, обнаруженный в *Artemisia balchanorum*. Из приведенного рисунка 6 видно, что в основе биосинтеза эвдесманолидов (40) и (41) лежит кислотно-катализируемая реакция циклизации костунолида (18).

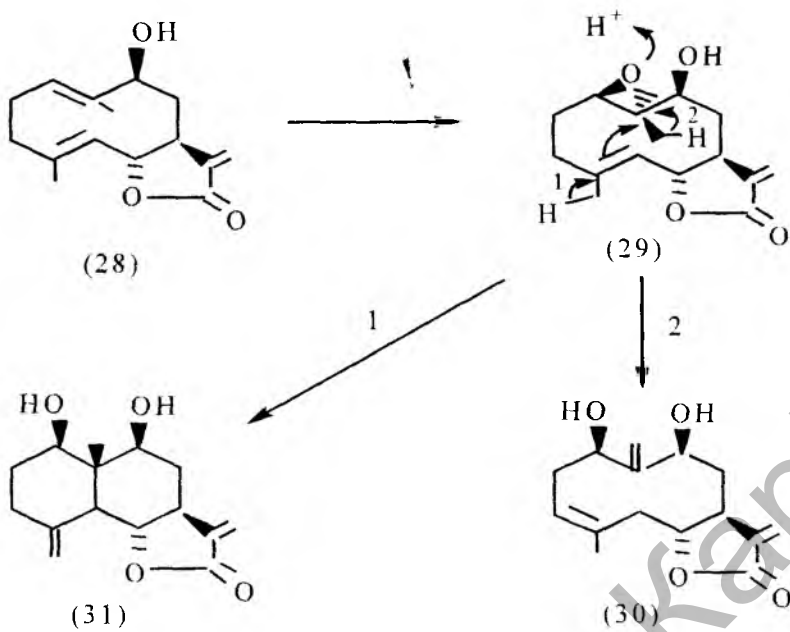


Рисунок 4 - Биогенетическая взаимосвязь сесквитерпеновых лактонов в *Inula heterolepis* Boiss.

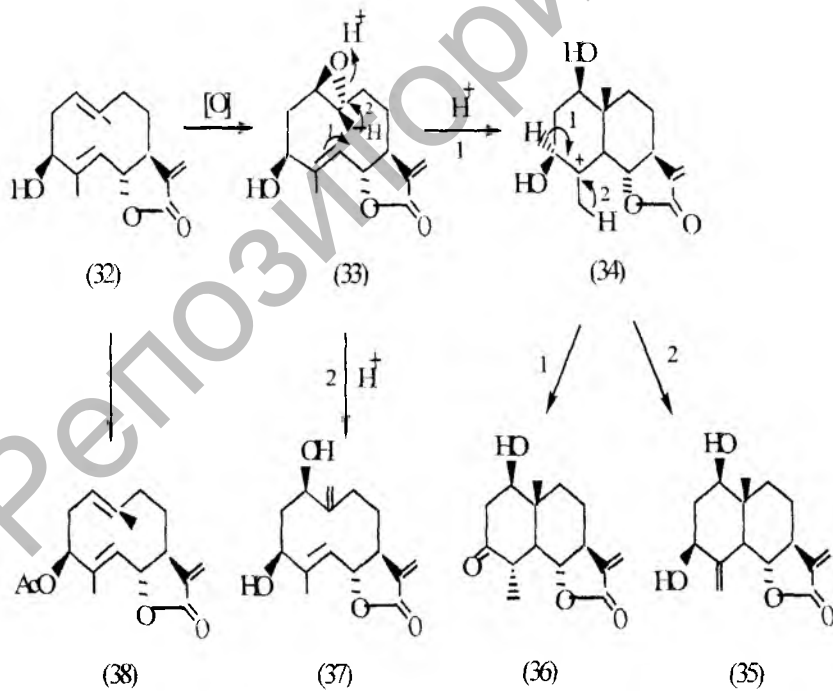


Рисунок 5 - Биогенез сесквитерпеновых лактонов в *Artemisia tripartita* ssp. *rupicola*.

Большани с сотр. [51] предположили, что гермакранолид триохомориолид (42), выделенный из *Trichogoniopsis morii*, является биогенетическим предшественником 8 β -ангелоил-1-оксо-арбускулина (44) (рисунок 7).

Как видно из рисунка 7, при протонировании гидроксильной группы в положении C₁₀ гермакранолида (42) и последующей нуклеофильной атакой двойной связью по C₁₀ образуется бициклический карбокатион (43), который является прямым предшественником эвдесманолида (44), а окисление 3-гидрокси-4,5-дис-трихомориолида (45) приводит к (46), являющемуся предшественником (47).

В работе Гонсалеса с сотр. [52] предложена биогенетическая взаимосвязь сесквитерпеноидов артемина (52), галлицина (48) и 1-гидрокси-эвдесманолида (50), выделенных из *Artemisia maritima gallica* (рисунок 8).

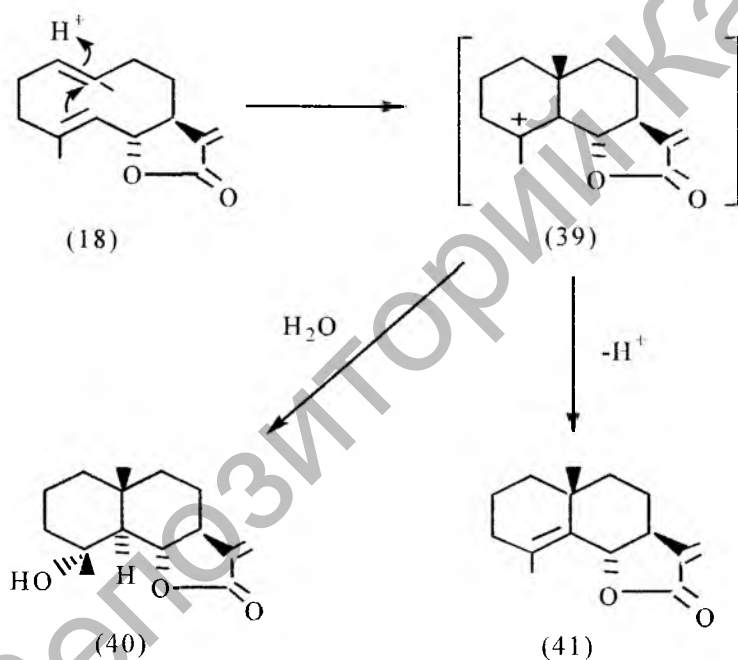


Рисунок 6 - Биосинтез эвдесманолидов в *Artemisia arbuscula* Nutt. *Ssp. arbuscula*.

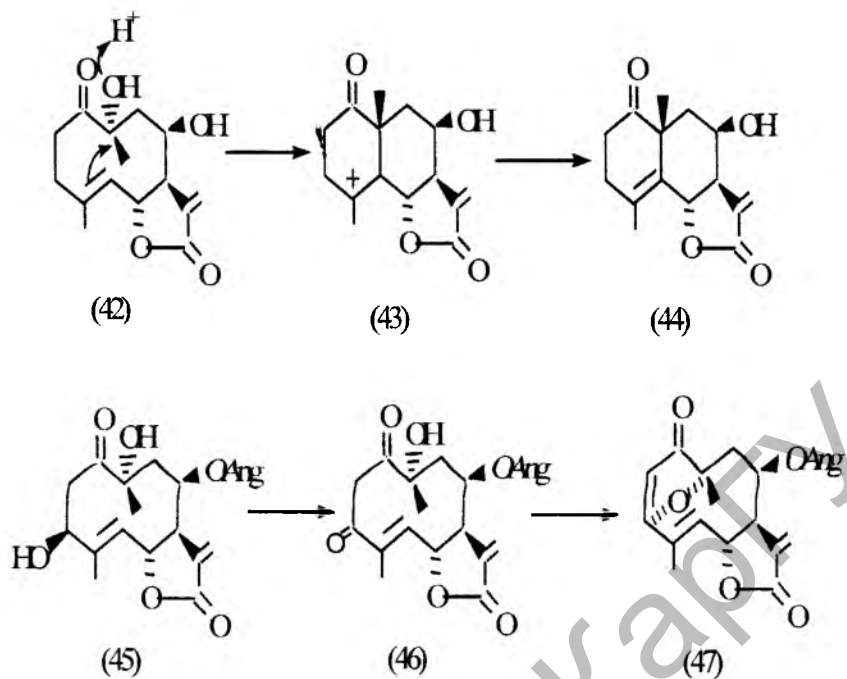


Рисунок 7 - Взаимосвязь сесквитерпеновых лактонов в *Trichogoniopsis morii*.

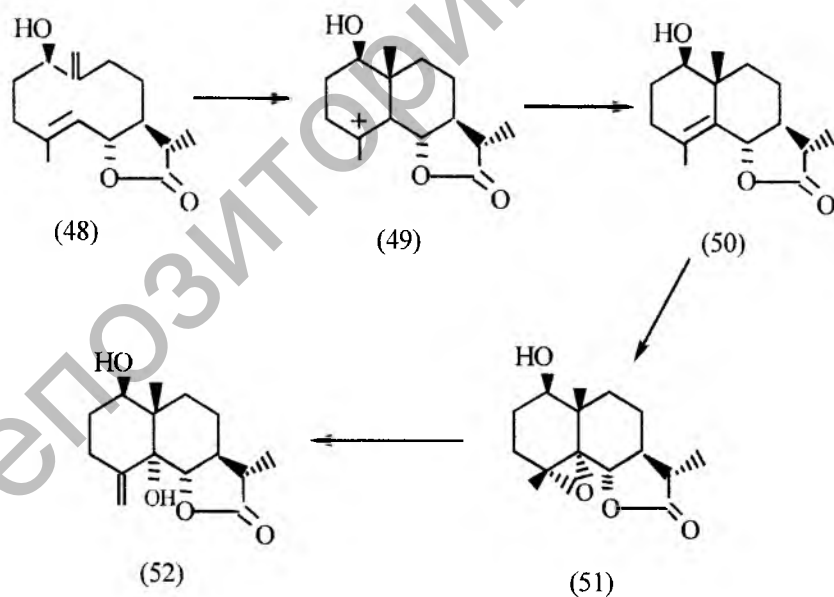
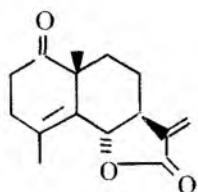


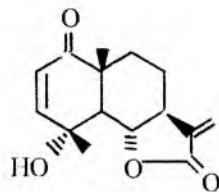
Рисунок 8- Биогенетическая взаимосвязь сесквитерпеновых лактонов в *Artemisia maritima var. gallica*.

В основе этой гипотетической схемы лежит кислотно-катализируемая циклизация гермакранолида галлицина (48), приводящая через бициклический интермедиат (49) к эвдесманолиду (50). Затем эпоксидирование и раскрытие эпоксидного цикла молекулы (51) в кислой среде приводит к артемину (52). При этом, стадия эпоксидирования является важным путем в плане введения атома кислорода в структуру сесквитерпеноидов:

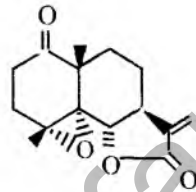
Это подтверждается выделением из указанного вида полыни 1-кето-6,7,11(Н)-эвдесм-4(5)-ен-6,12-олида (53), тауремизина (54) и маритимина (55):



(53)

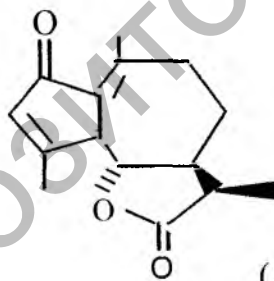


(54)



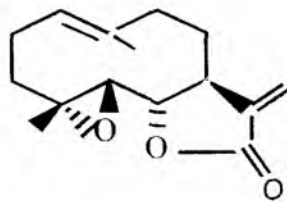
(55)

Из природных источников в большом количестве выделяются и сесквитерпеновые лактоны гваянового типа скелета. Как было показано в разделе 1.1., гваянолиды представляют собой *транс*- либо *цис*-конденсированные пяти- и семичленные карбоциклы, типичным представителем которых является гваянолид - ахиллин (56), выделенный из *Achillea micrantha Willd* [53]:



(56)

Предполагают, что биогенетическими предшественниками гваянолидов являются 4,5-эпокси-гермакранолиды типа партенолида (57) [2]:



(57)

Например, из природных источников выделены несколько транс-конденсированных гваянолидов - гайллардин, неогайллардин и флориленалин [54-56]. Их биогенез, как полагают, протекает либо через меламполидный [57, 58], либо через E, E - гермакранолидный путь [2, 59, 60]. Предполагаемый путь биогенеза гайллардина (58) представлен на рисунке 9.

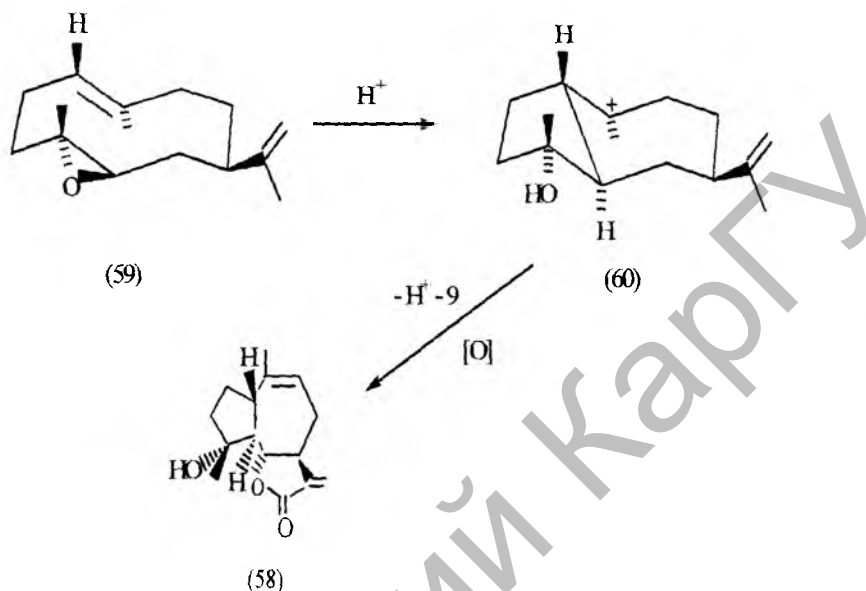


Рисунок 9- Возможный путь биогенеза *транс*-конденсированного гваянолида гайллардина (58).

4,5-Эпокси-E,E-гермакранолид (59) в конформации креслованна, с α - ориентированной метильной группой при C_{10} (рисунок 9), циклизуясь по правилу Марковникова, дает транс-конденсированный гваяновый катион (60). Последующее депротонирование из C_9 , окисление и лактонизация приводит к гайллардину (58). Биосинтез *цис*-конденсированных гваянолидов, возможно, происходит как показано на рисунке 10 [61], где в качестве предшественника может служить 4,5-эпокси-гермакранолид типа-партенолида (59).

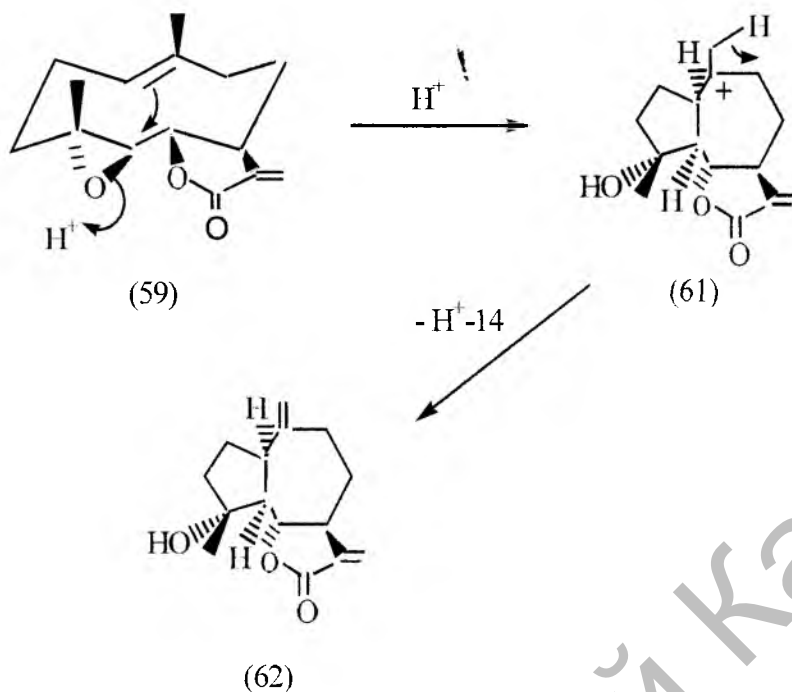


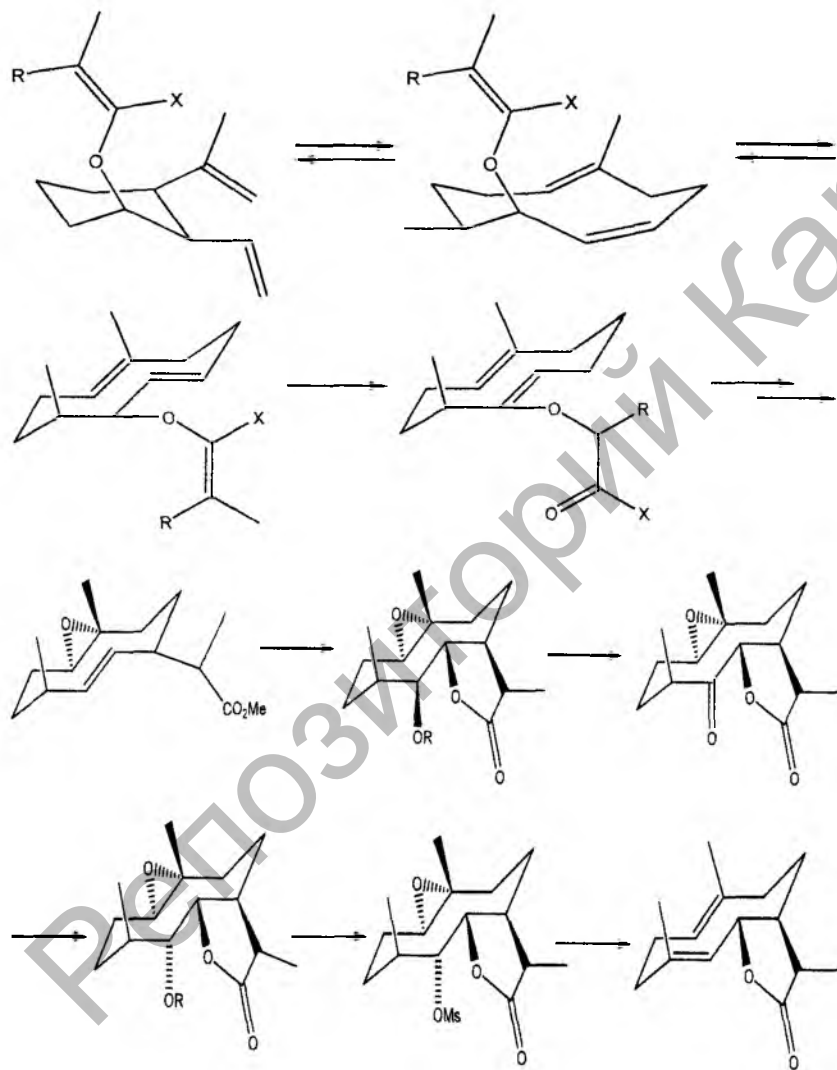
Рисунок 10- Биосинтез *цис*-конденсированных гваянолидов.

Как показано, циклизация партенолида приводит к *цис*-конденсированному гваянолидному катиону (61), из которого затем образуется гваянолид (62). При этом, партенолид должен находиться в конформации кресло-кресло с конфигурацией ${}^1D^{14}$, ${}^{15}D_5$, где метильная группа при C_{10} расположена в аксиальной ориентации.

1.3 Полный химический синтез сесквитерпеновых γ -лактонов

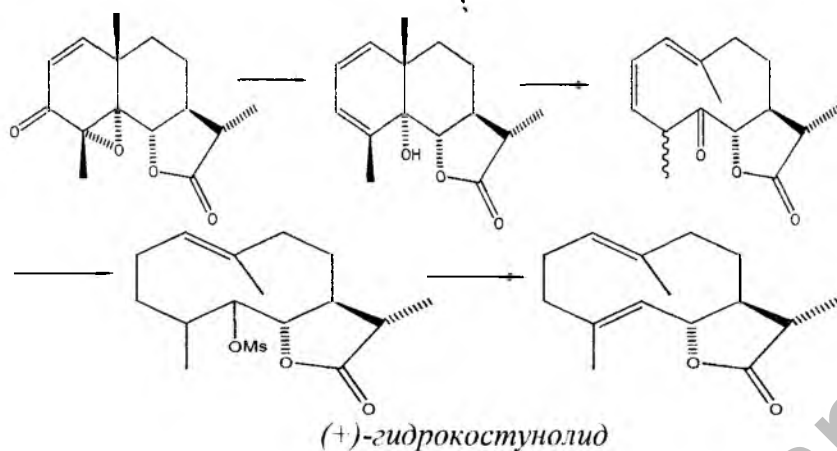
Попытки получения гермакранолидов путем полного синтеза предпринимались многими исследователями [63-68]. В этом процессе особенно важен контроль стереохимии при получении десятичленного кольца.

Так, при конструировании гермакранового скелета (+) - дигидрокостунолида применена последовательная перегруппировка Коупа-Кляйзена [65].

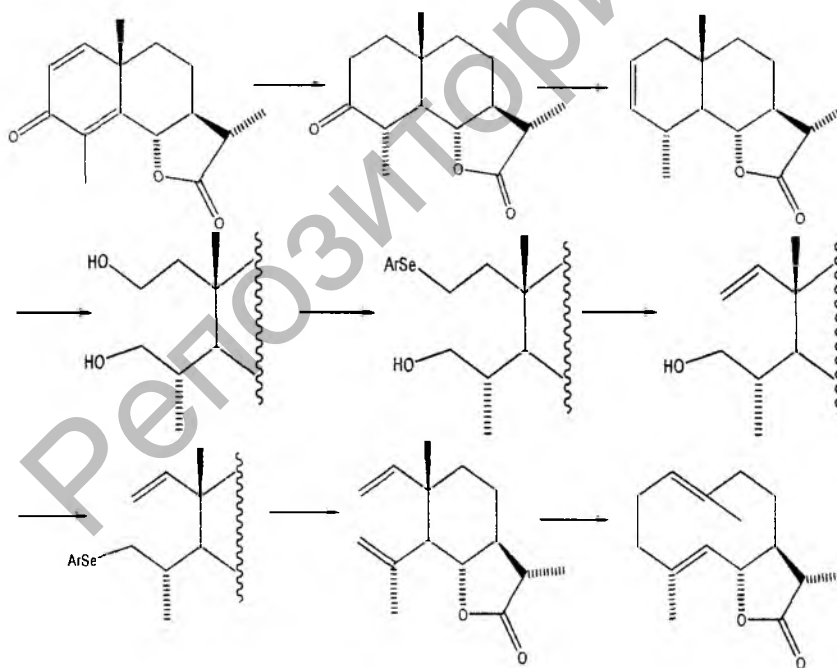


(+) - дигидрокостунолид

Кроме того, дигидрокостунолид синтезирован [64, 65] последовательными реакциями из эпокси-производного сантонина.

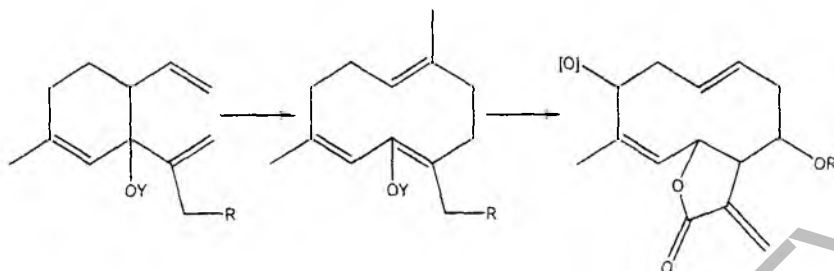


Grieco и Nishizawa [69] описали полный синтез костунолида через синтетический дегидросауссарелактон с применением перегруппировки Коупа для получения десятичленного карбо-цикла. Исходным соединением для данного синтеза служил кетолактон, полученный из α -сантонина путем гидрирования и эпимиризации по С-4.



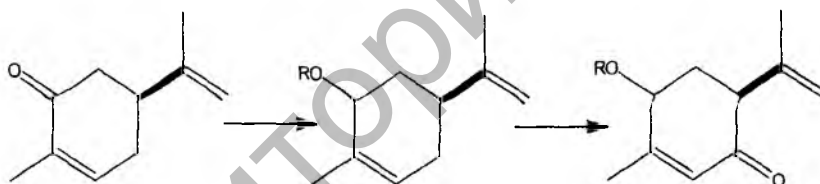
В настоящее время имеются много сведений о синтезе гелианголидов [70-72]. Установлено, что окси-перегруппировка

Коупа - эффективный путь перехода от монотерпеноида к соответствующему интермедиату, который благодаря функциональным заместителям, расположенным определенным образом, по своему строению близок к гермакрану.



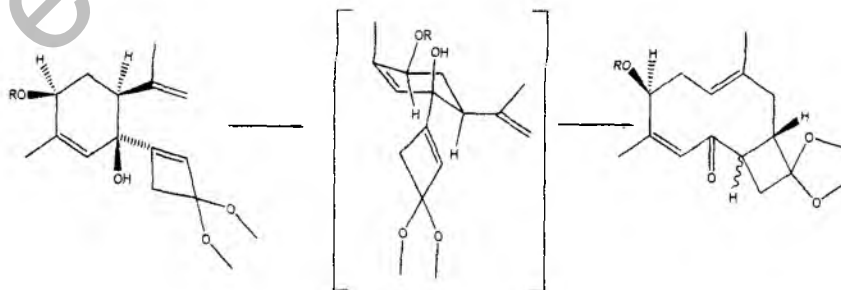
Однако оксигенирование в положение С-8 может привести к β -элиминированию после расширения цикла. Кроме того, реакция стереохимически и региохимически не определена, так как на конформационно гибком макроцикле трудно фиксируется конфигурация в положениях С-6 и С-7, направление лактони-зации и присоединение сложноэфирного остатка по С-8.

Still с соавторами [72] удалось найти эффективное решение этих проблем, позволившее рационально построить эукан-набинолид из монотерпеноида (+) - карвона.

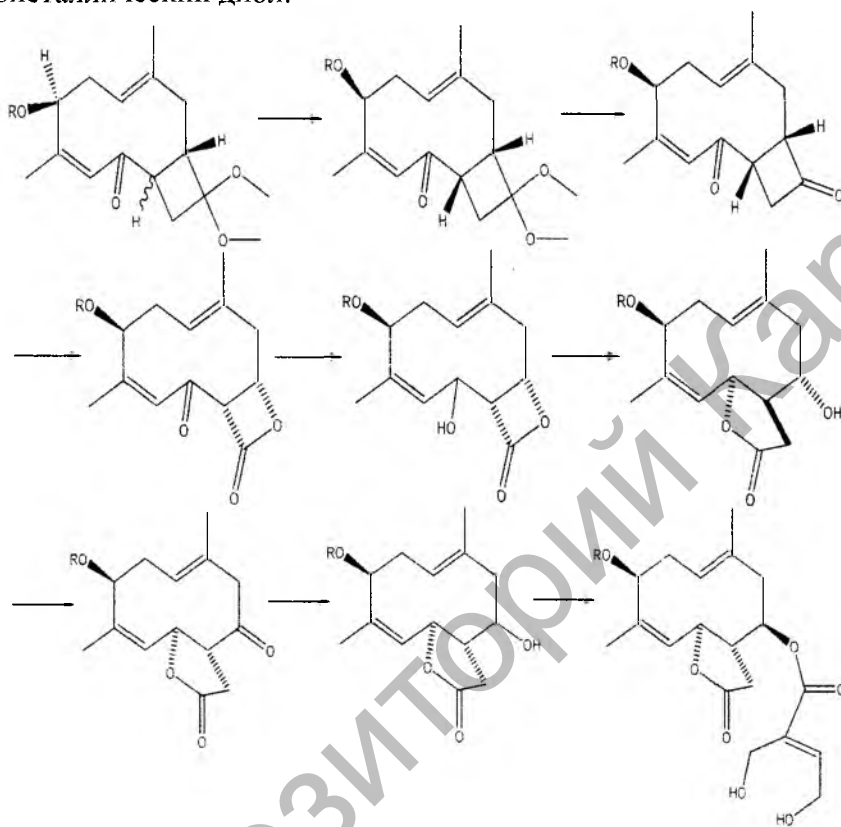


(+) - карвон

Взаимодействие енона и циклобутилолова осуществляется в присутствии *n*-бутиллития. При этом в качестве преобладающего диастереомера образуется аддукт.

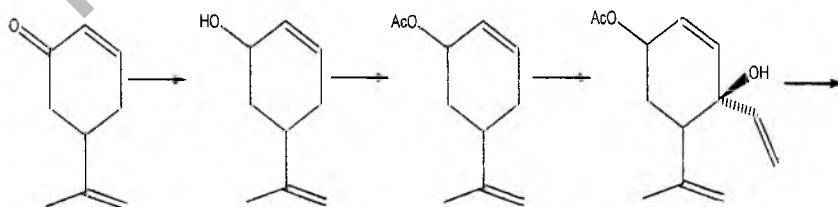


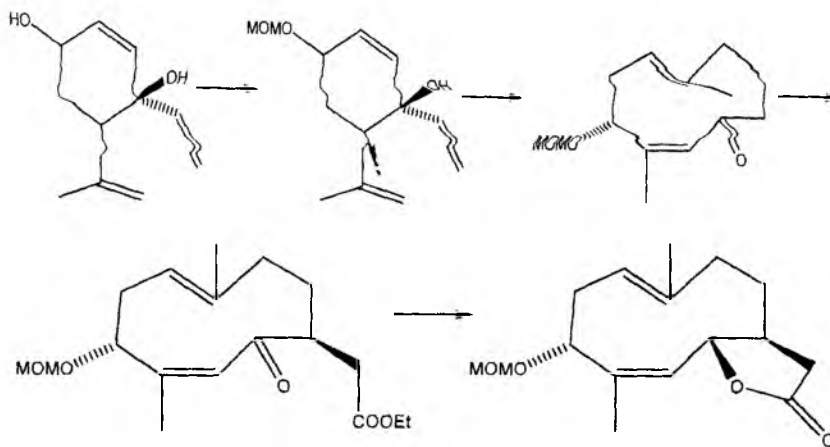
Гидроксилактон путем обработки каталитическим количеством карбоната калия в метаноле переведен в изомерный лактон с выходом 61 %. Последний окислен по Коллинзу и затем периферическим восстановлением трансформирован в единственный продукт с измененным направлением лактонизации и конфигурации в положениях С-7 и С-8, а после удаления бензил оксиметильной группы - в кристаллический диол.



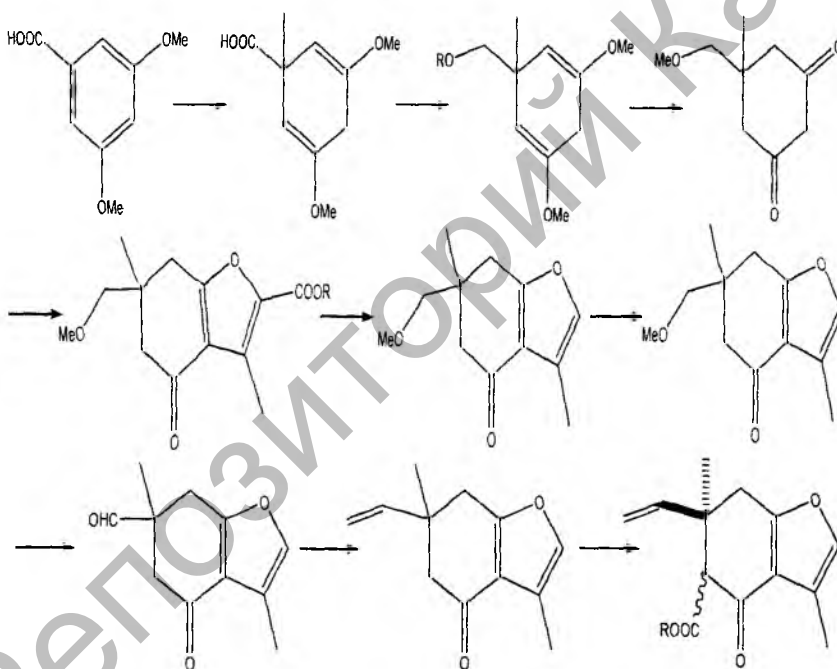
зуканнабинолид

Синтез завершается рядом прямых превращений. Так, силилирование и гидроксиметилирование дают альдольный аддукт с выходом 75%, мезилирование в последующее элиминирование приводит к метиленлактону.

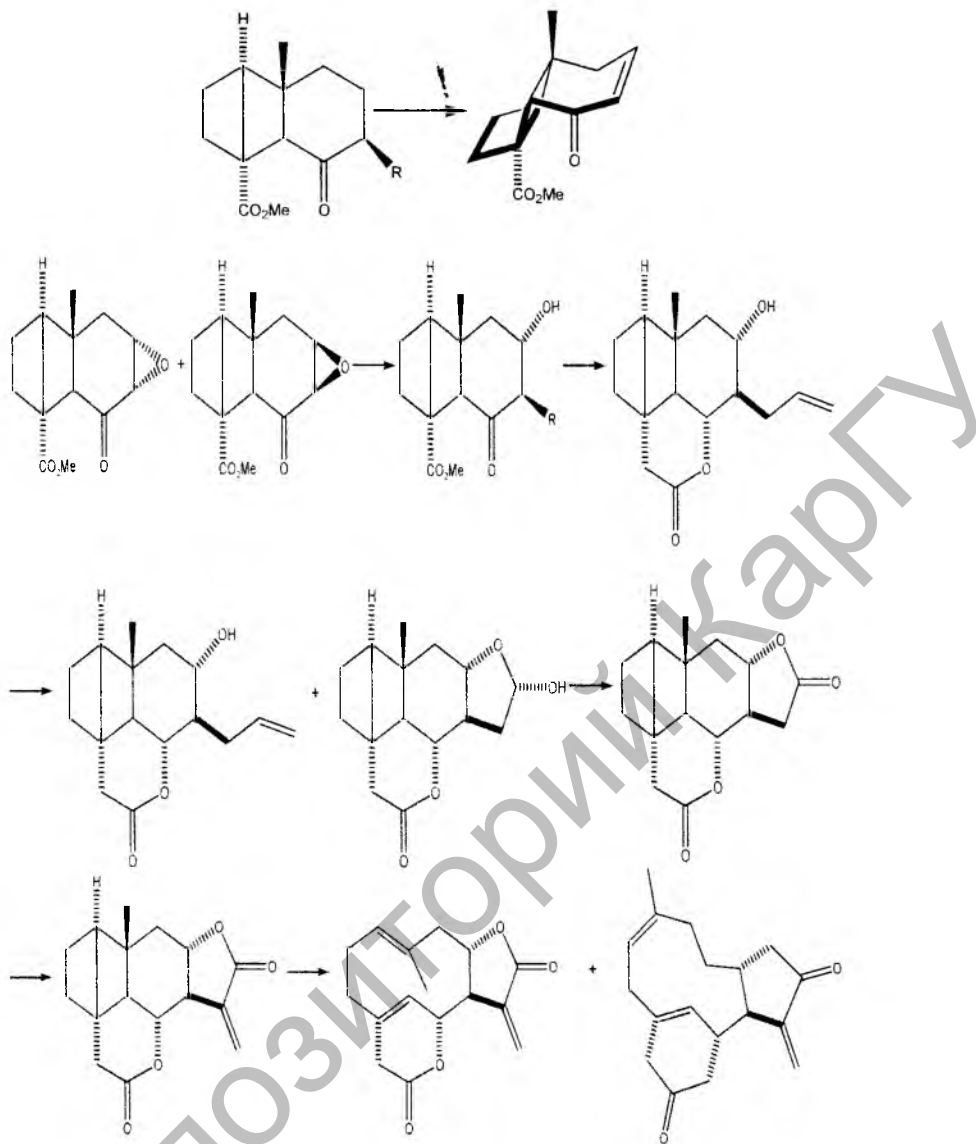




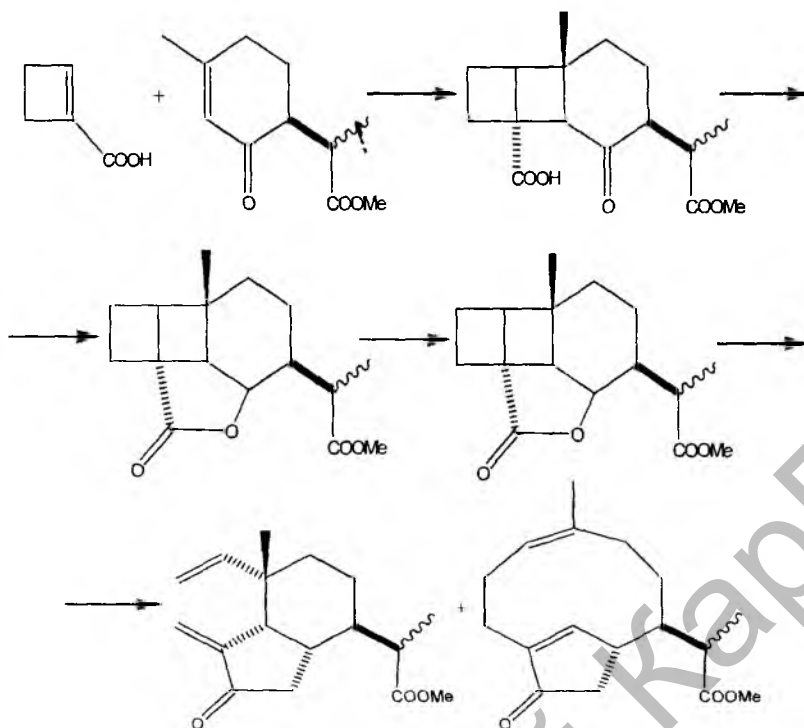
Kuroda с соавторами [73] предложил подход к синтезу (3R, 6S, 7S, 1(10)E, 4Z) - и (3R, 6R, 7S, 1(10)E, 4Z)-3-метоксиметокси-13-нор-1(10), 4-гермакрадиен-12, 6-лактонов из (-)-карвона через анионную окси-перегруппировку Коупа.



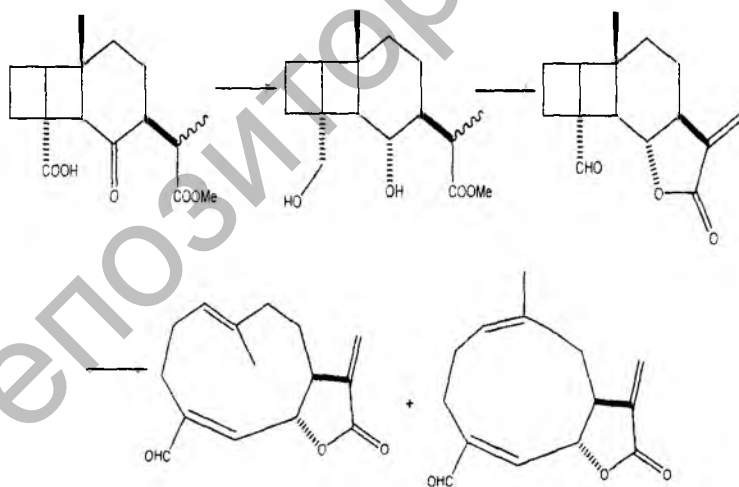
Для синтеза гермакрановых фуранесквитерпенов линдералактона, изолиндералактона и нелиндералактона предложен удобный метод эимеризации при четвертичном углеродном атоме с применением двух перегруппировок Коупа, позволяющий обойти стереохимические затруднения при C-1.



В работе [73] показано возможность синтеза четырех скелетных типов сесквитерпеновых лактонов - гермакранолида, элеманолида, кадинолида и гваянолида из одного фотоаддукта, который получается путем 2+2-циклоприсоединения 1-цикло-бутенкарбоксильной кислоты и диастереомерному енону в толу-оле с применением источника излучения в 350 нм.

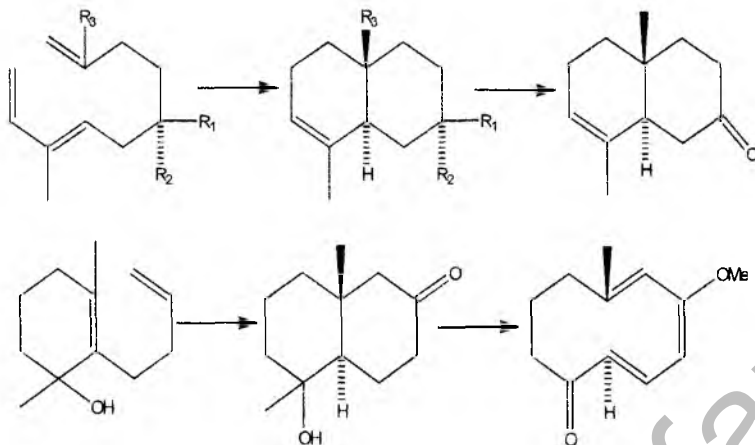


Избирательное восстановление карбоксильной и кетогрупп в присутствии сложнэфирной с превращением карбоксильной группы до смешанного ангидрида с последующим восстановлением избытком борогидрида натрия дает диольный раствор.

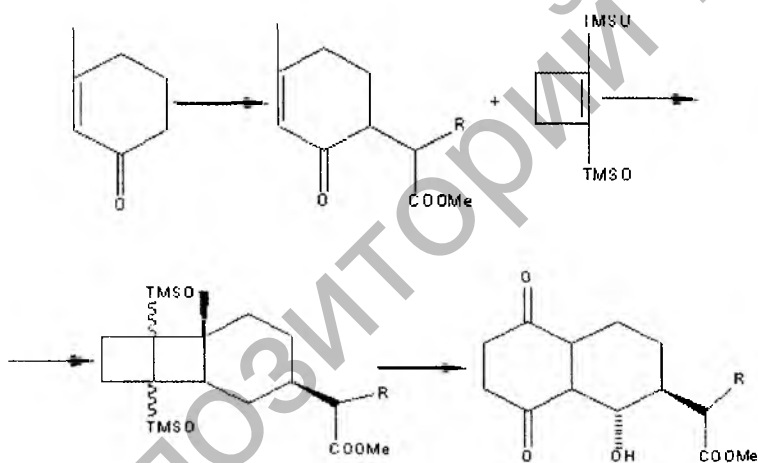


В синтезе эвдесмановых сесквитерпеновых лактонов наиболее важными являются процессы формирования основного 10-метил-декалинового или декаленового скелета с последующим присоединением к нему лактонного кольца [74-81]. При этом в большинстве случаев в структуре получаемого исходного соединения

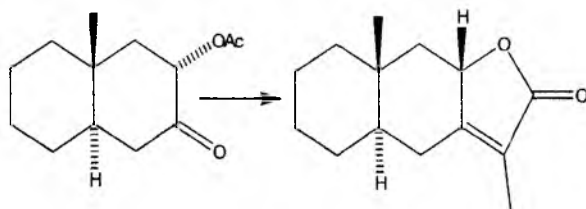
содержатся одна или две кетогруппы. Кетоны такого типа можно синтезировать, как показали Wilson и Mao [74], исходя из трехзамещенных ациклических Е-1,3-диенов через внутримолекулярную циклизацию по Дильсу-Альдеру:



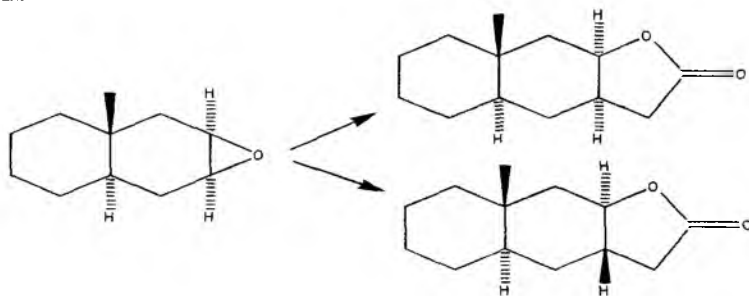
В работе [77] описан метод синтеза декадионов, базирующийся на реакции (2+2)-фотоциклоприсоединения.



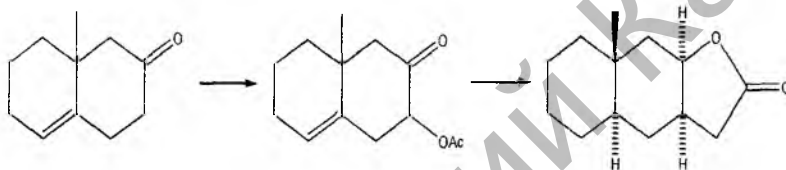
Способы формирования γ -лактонного кольца у дека-линового скелета разнообразны. Так, Minato и др. [75], применяя присоединение по Робинсону, получил α -ацетоксикетон.



Оба кетона могут быть превращены в эпоксид. Так, Marshal с соавт. [76,77] показал, что полученный из декалона, транс-конденсированный лактон формируется в цис-лаконе путем применения диэтилнатриймалоната в эквиваленте с уксусной кислотой.

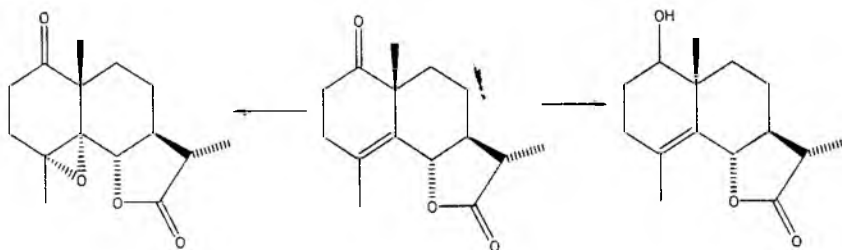


Авторы исследований [78] при синтезе эвдесманолоидов из синтона воспользовались методом, аналогичным описанному для получения лактона.

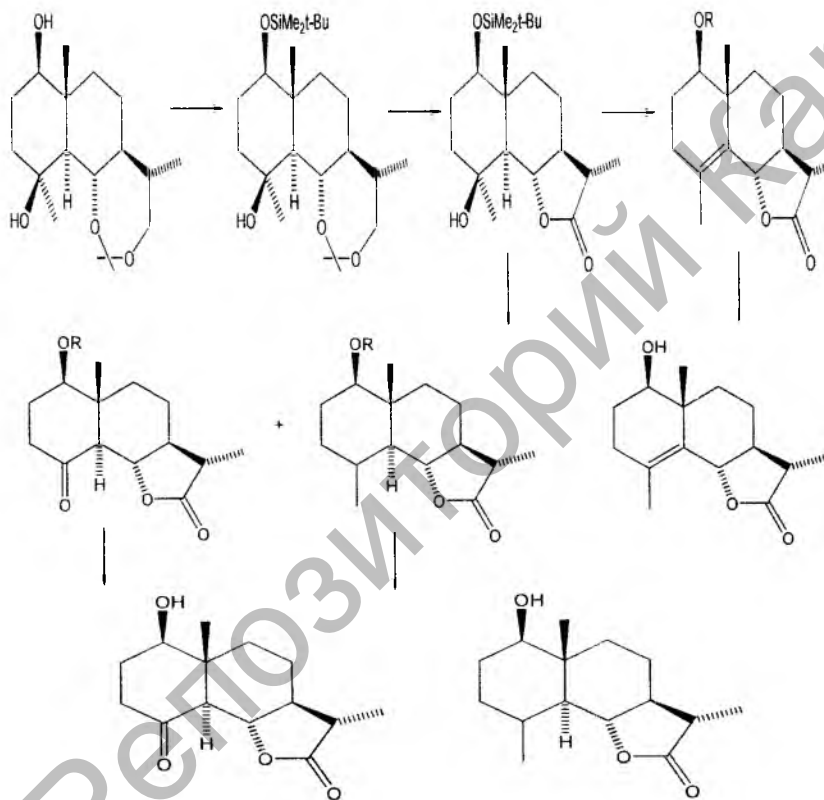


Более перспективно переводить образующийся диол в ацетонид, играющий важную роль в синтезе 1-оксиэвдесманолоидов.

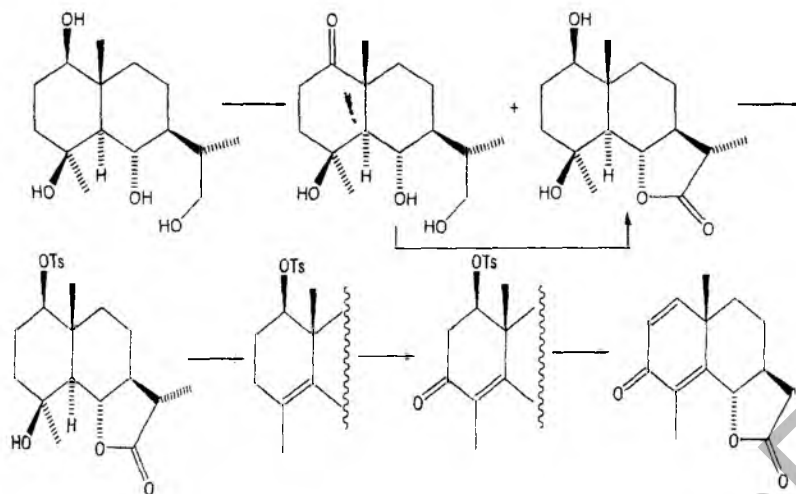




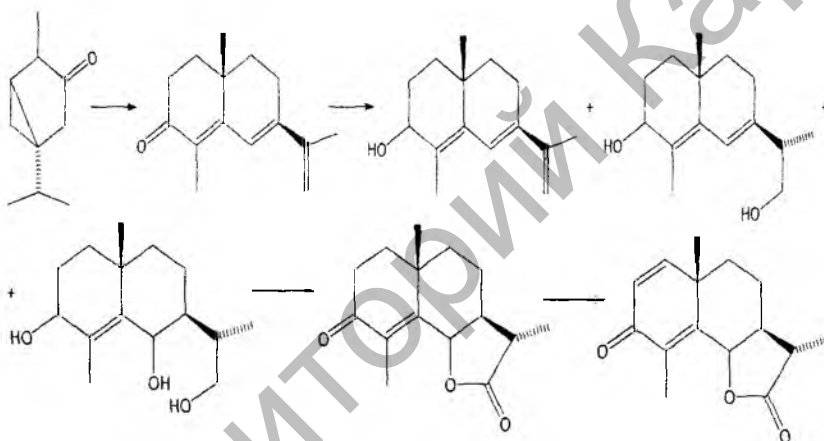
Лактон с высоким выходом также можно получить при обработке дихлоридом трис-(трифенилфосфоний)-рутения с последующим окислением интермедиата лактона хлорхроматом пиридиния.



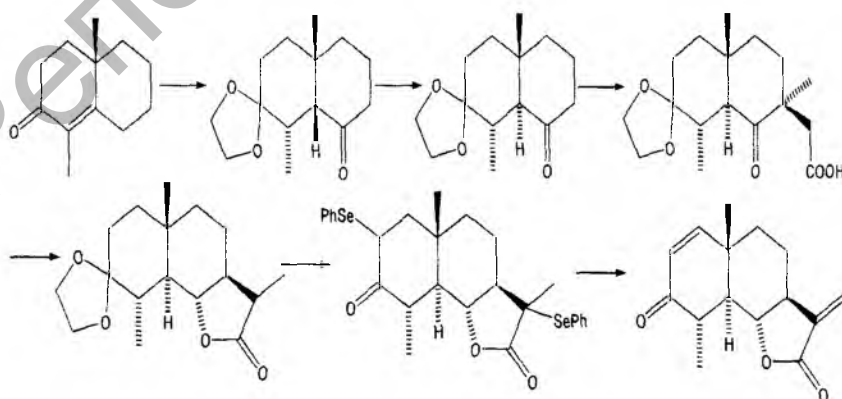
С целью синтеза α -сantonина авторы предложили следующий вариант.



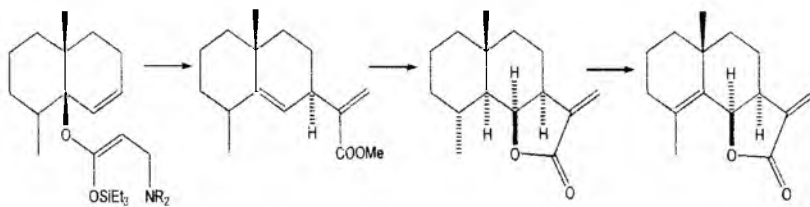
Kutney и Singh [79] описали подход α -сantonина из монотерпена туйона как хирального синтона.



В отличие от описанных выше подходов Grieco и Nishizawa [80] применили для синтеза тубефирина в качестве исходного синтона 4,10-диметилдекален-4-он-3.



Still [81] предложил метод синтеза *dl*-фрулланолида исходя из интермедиата, получаемого из окталонового эпоксида перегруппировкой Вартона.



Репозиторий КарГУ

Глава 2. Химия моно- и бициклических сесквитерпеновых γ -лактонов

Интерес к изучению химии доступных и легко выделяемых в чистом виде природных сесквитерпеновых γ -лактонов обусловлено несколькими причинами: во-первых с целью изучения строения и стереохимии природных сесквитерпеноидов, во-вторых – исследования различных реакции (в т.ч. реакции лежащих в основе биосинтеза сесквитерпеноидов), и в третьих- направленного синтеза новых хиральных биологически активных веществ, в частности эффективных лекарственных препаратов.

2.1 Синтез и строение новых производных гермакрановых сесквитерпеноидов. Стереоспецифичные внутримолекулярные циклизации

Одним из основных направлений в химии гермакрановых сесквитерпеноидов является исследование биомиметических трансформации.

В основу изучения биомиметических трансформаций гермакрановых соединений (биогенетические предшественники би- и трициклических сесквитерпенов [1,2,9,46]) положено исследование реакции внутримолекулярной трансаннулярной циклизации.

Джайн и Маклоский [82,83] осуществили ряд работ по изучению трансаннулярной карбоциклизации *E,E*-гермакранолида – костунолида (18). При обработке костунолида (18) катион-обменной смолой Амберлит-IR-120 в диоксане (рисунок 11) получены α - и β -циклокостунолиды (64) и (65):

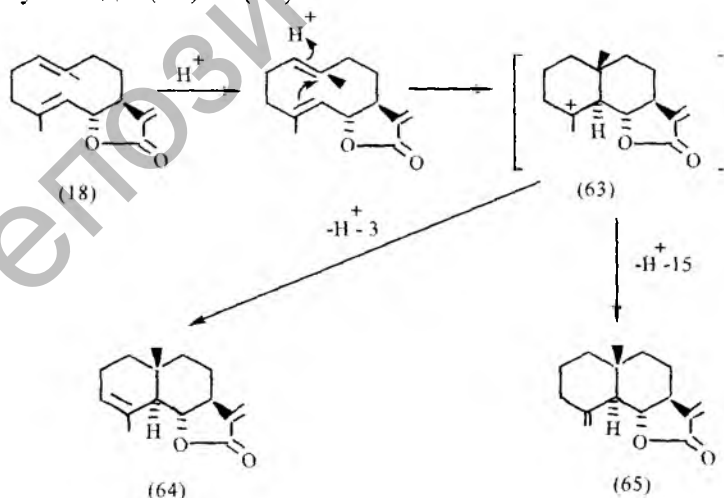
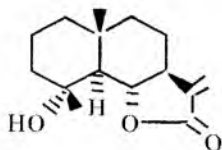
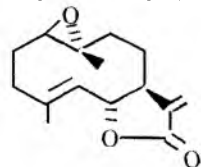


Рисунок 11- Карбоциклизация *E,E*- гермакранолида – костунолида (18).

Аналогичный результат был получен при оксимеркурировании – демеркурировании костунолида (18) [84], который превращается в *транс*-конденсированные α - и β -циклокостунолиды (64), (65) и гидроксциклокостунолид (66). В работах [85-88] детально исследована реакция эпокси-дирования и циклизация костунолида (18) *m*-хлорнадбензойной кислотой (МХНБК) в присутствии ацетата натрия. Так, взаимодействие костунолида с эквимолярным количеством *m*-хлорнадбензойной кислоты в присутствии ацетата натрия, в течение 10 минут, приводит к количественным выходом к 1,10-эпокси-костунолиду (67) [87]:



(66)



(67)

В условиях, когда реакцию проводят более продолжительное время и с избыточным количеством *m*-хлорнадбензойной кислоты образуются в основном продукты *транс*-аннулярной циклизации костунолида [86-88].

Так, Лу и Фишер [89] показали (рисунок 12), что при взаимодействии костунолида (18) с двукратным избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты в течение 1 часа в присутствии AcONa в хлороформе образуются, кроме 1,10-эпокси-костунолида (67) и партенолида (68), продукты *транс*-аннулярной циклизации - эвдесманолиды сантомарин (69), рейнозин (70) и магнолиолид (71), а также 1,4-эпокси-эвдесманолид (72):

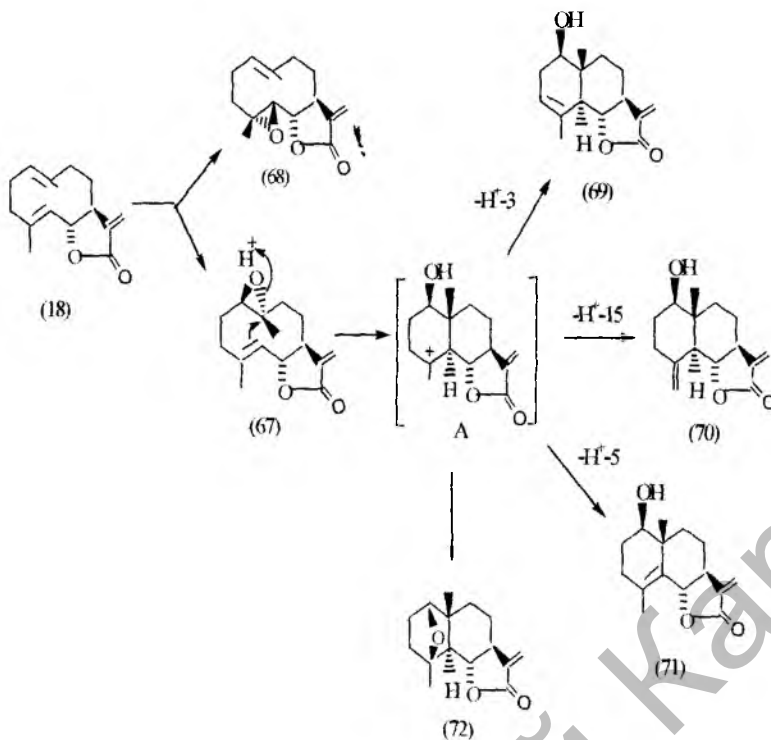


Рисунок 12- Взаимодействие костунолида (18) с МХНБК.

1-Гидрокси – эвдесманолиты – сантомарин (69), рейнозин (70) и магнолиолит (71) ранее обнаружены в различных растительных источниках [1,88].

Эвдесмановые соединения (69), (70), (71) и (72) получены из бициклического карбокатиона (А), который образуется из (67) вследствие его циклизации путем внутримолекулярной нуклеофильной атаки $\Delta^{4(5)}$ двойной связью по 1,10-эпоксидному циклу.

В работе [90] изучена инициированная N-бромсукцин-имидом (NBC) трансаннулярная циклизация дигидрокостунолида (73).

Так, взаимодействие дигидрокостунолида (73) с NBC в водном ацетоне при комнатной температуре приводит к образованию *транс*-конденсированных бромэвдесманолитов (74), (75) и (76) (рисунок 13):

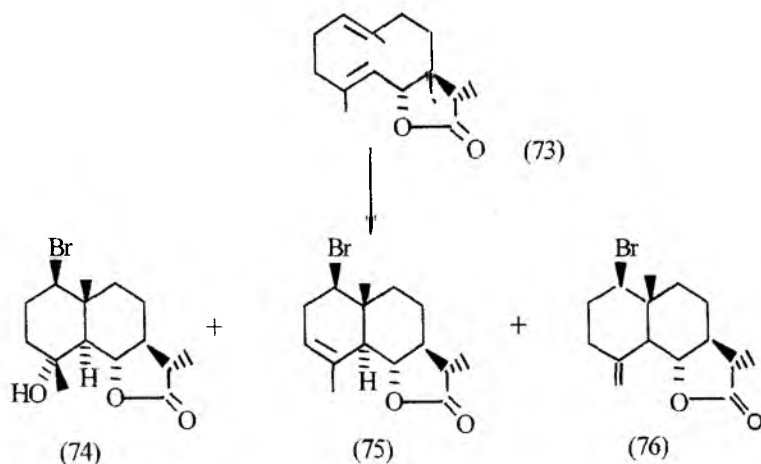
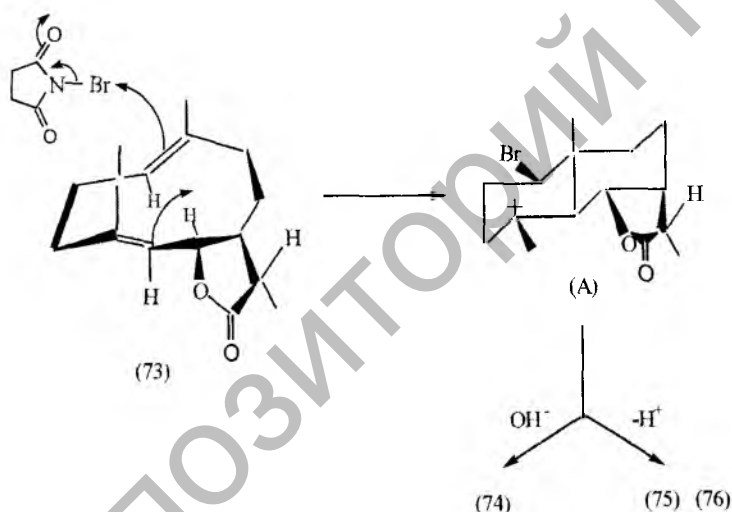


Рисунок 13- Циклизация дигидрокостунолида (73) с NBS.

Механизм NBS-инициированной трансаннулярной циклизации дегидрокостунолида (73) протекает следующим образом:



В результате первоначальной атаки N-бромсукцинимидом по наиболее нуклеофильной двойной связи у C_1-C_{10} с последующей внутримолекулярной циклизацией образуется интер-медиат (A). Дальнейшая стабилизация карбокатиона (A) путем отщепления протонов из C_3 и C_{14} - приводит к бромлактонам (75) и (76), а нуклеофильная атака гидроксид иона дает бромгидрин (74).

Доскотч с сотр. [91] изучили необычную реакцию циклизации гермакранолида эпитулипинолида (77) раствором гидроксида калия, приводящую к сесквитерпеновому γ -лактону кадиановой структуры (79) (рисунок 14):

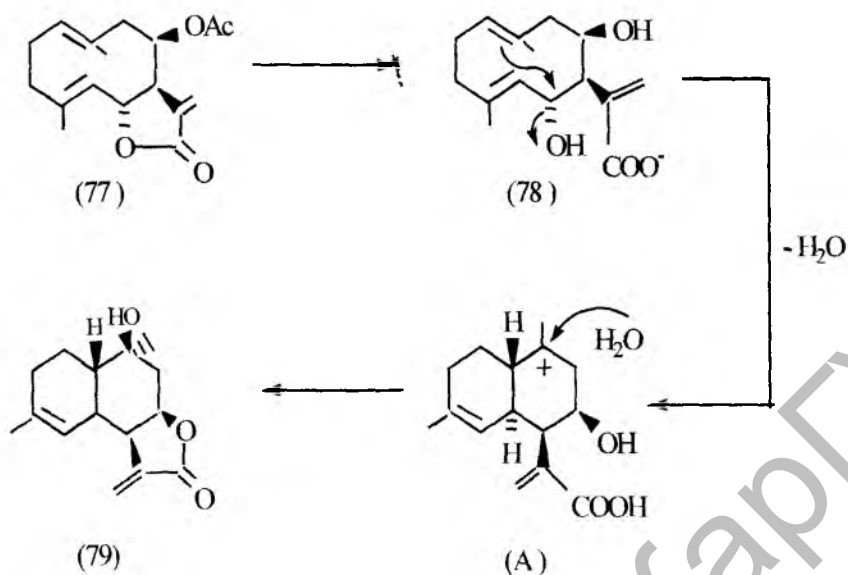


Рисунок 14- Циклизация гермакранолида эпитулинолида (77).

Как видно из рисунка 14, первоначально протекает омыление γ -лактонного цикла с образованием гидрокси – карбоксилата (78), который при контролируемой обработке кислотой (до pH-3) циклизуется в кадинановый катион (A). Дальнейшая стабилизация карбокатиона, присоединением гидроксид иона (или воды) и лактонизацией, приводит к кадинанолиду (79).

В работе [92] детально изучена трансаннулярная циклизация 4,5-эпоксигермакранолида - липиферолида (80) эфиром трехфтористого бора, хлористым водородом и хлористым тионом (рисунок 15). Циклизация хлористым водородом приводит к *цис*-конденсированным гваяновым сесквитерпеноидам (82), (83) и (84). Авторы отмечают, что для образования новых бициклов на основе 4,5-эпоксигермакранолидов, типа липиферолида, наиболее предпочтительным циклизующим реагентом является хлористый водород, в то время как эфир трехфтористого бора оказался непригодным, ввиду образования при взаимодействии сложной смеси продуктов.

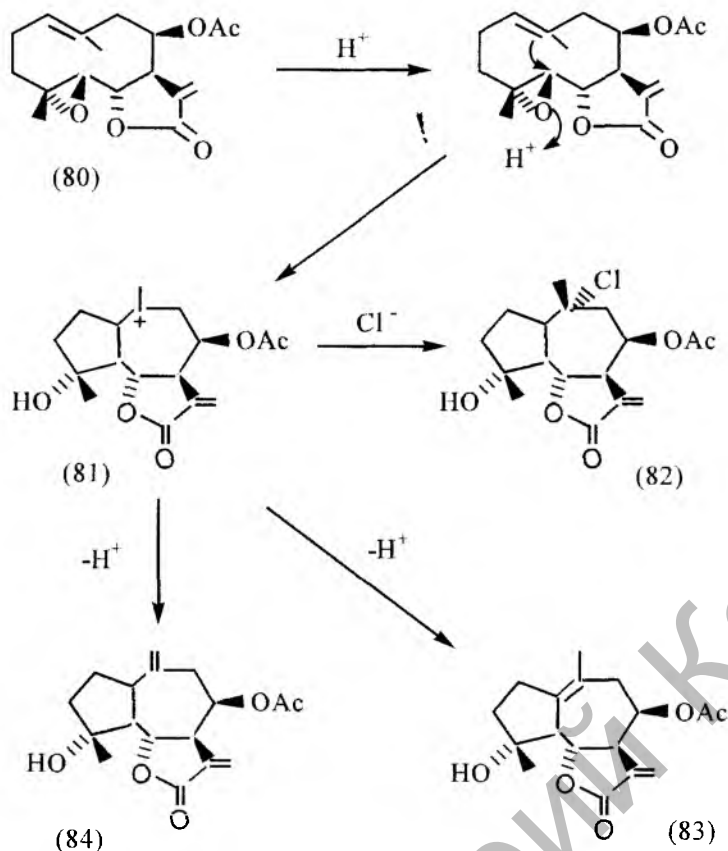


Рисунок 15- Трансаннулярная циклизация липиферолида (80).

Гонсалес с сотр. [93-95] детально изучили реакцию трансаннулярной циклизации стереоизомерных гермакранолидов галлицина (48) и эпигаллицина (88), и ими получены интересные результаты. Так, галлицин (48) при тозилровании в пиридине, стереоселективно циклизуется в *цис*-гваянолид (87), реакция протекает через образование промежуточного тозилата (85) (рисунок 16). Как показано на рисунке (16), внутримолекулярная циклизация тозилата (85) протекает через наиболее предпочтительную конформацию кресло-кресло, способствующую образованию *цис*-конденсированного гваянолида (87).

При тозилровании 1-эпигаллицина (88) (стереоизомер галлицина по гидроксильной группе при C_1) образуется гваянолид с *транс*-конденсированной структурой (91) (рисунок 17). Внутримолекулярная циклизация 1 α -тозилата (89), в данном случае, протекает через конформацию кресло-ванна, которая видимо и определяет направление реакции и способствует образованию *транс*-гваянолида (91). Кислотная циклизация 1-эпигаллицина (88) приводит к сесквитерпеноидам *транс*-эвдесмановой структуры (92) и (93).

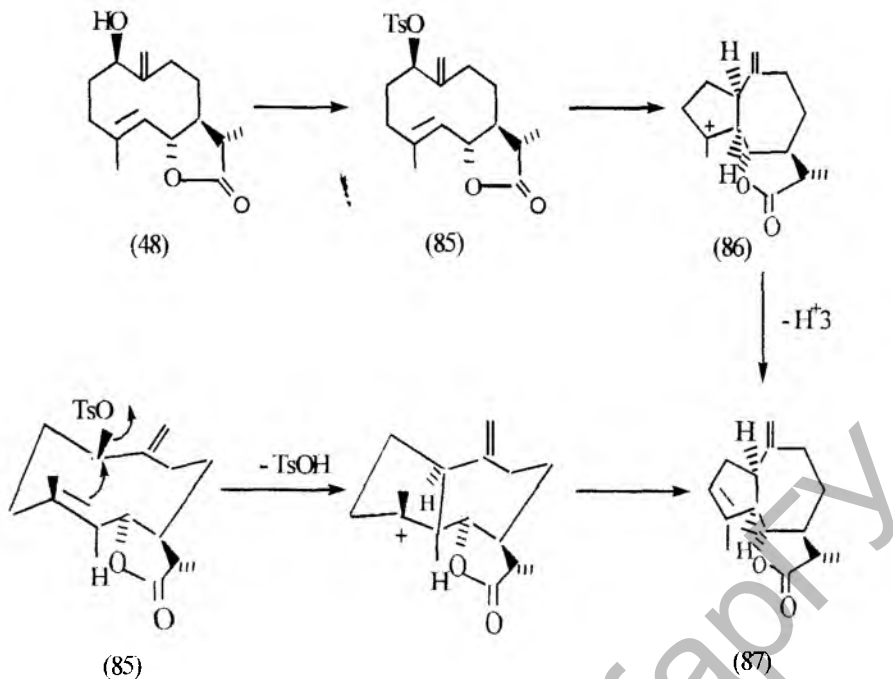


Рисунок 16-Циклизация стереоизомерных гермакранолидов галлицина (48).

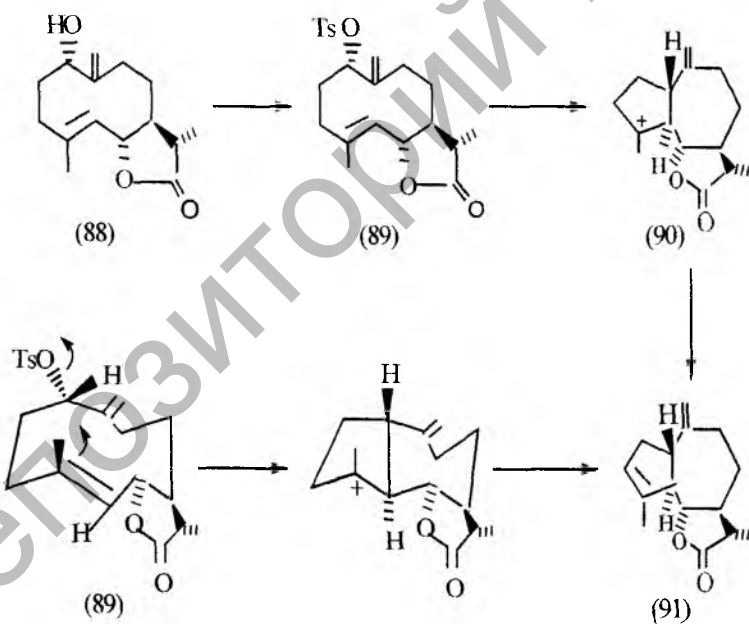
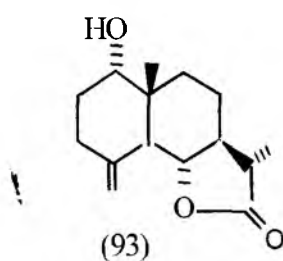
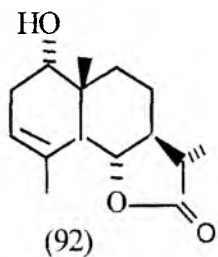


Рисунок 17- Циклизация стереоизомера эпигаллицина (88).



Породы с сотр. [96, 97] изучили трансаннулярную циклизацию 11,13-дигидропартенолида (94) под действием эфира трехфтористого бора (рисунок 18). В результате циклизации образуются *цис*-гваянолиды (95), (96), (98) и сесквитерпеноид ксантановой структуры 2-дезоксид-11 β , 13-дигидро-эпинартемолин (97):

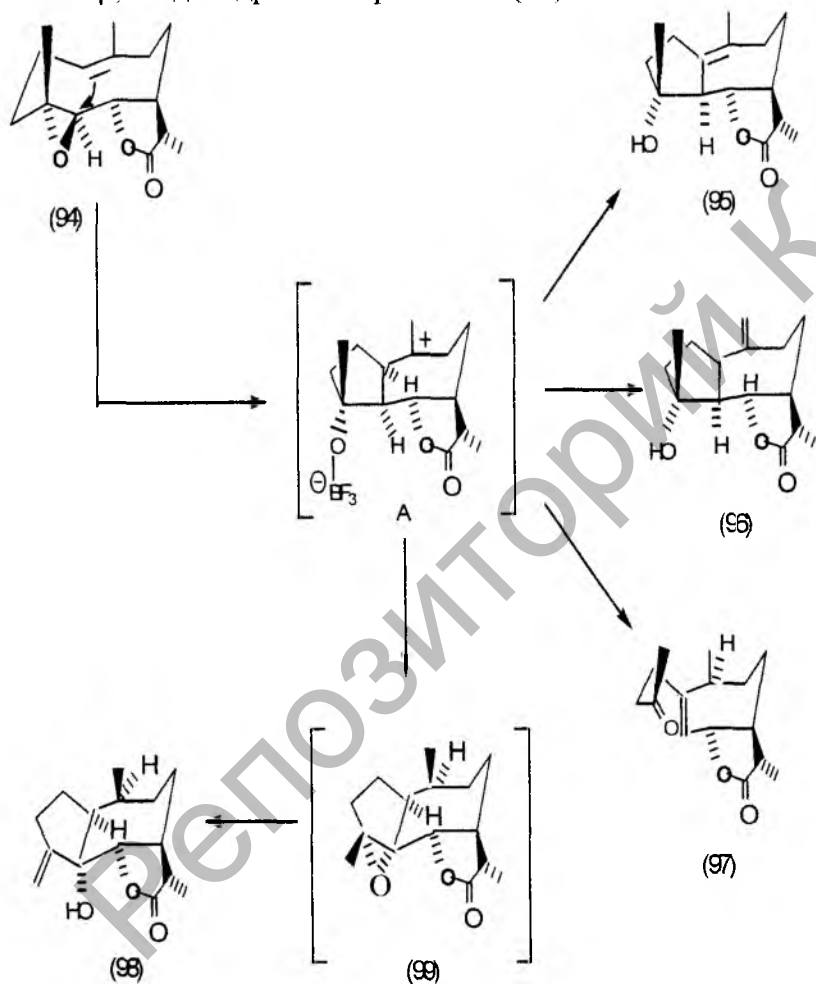


Рисунок 18 - Трансаннулярная циклизация 11, 13-дигидропартенолида (94).

Механизм образования циклических сесквитерпеноидов авторами интерпретируется как перегруппировки, включающие карбокатионные интермедиаты.

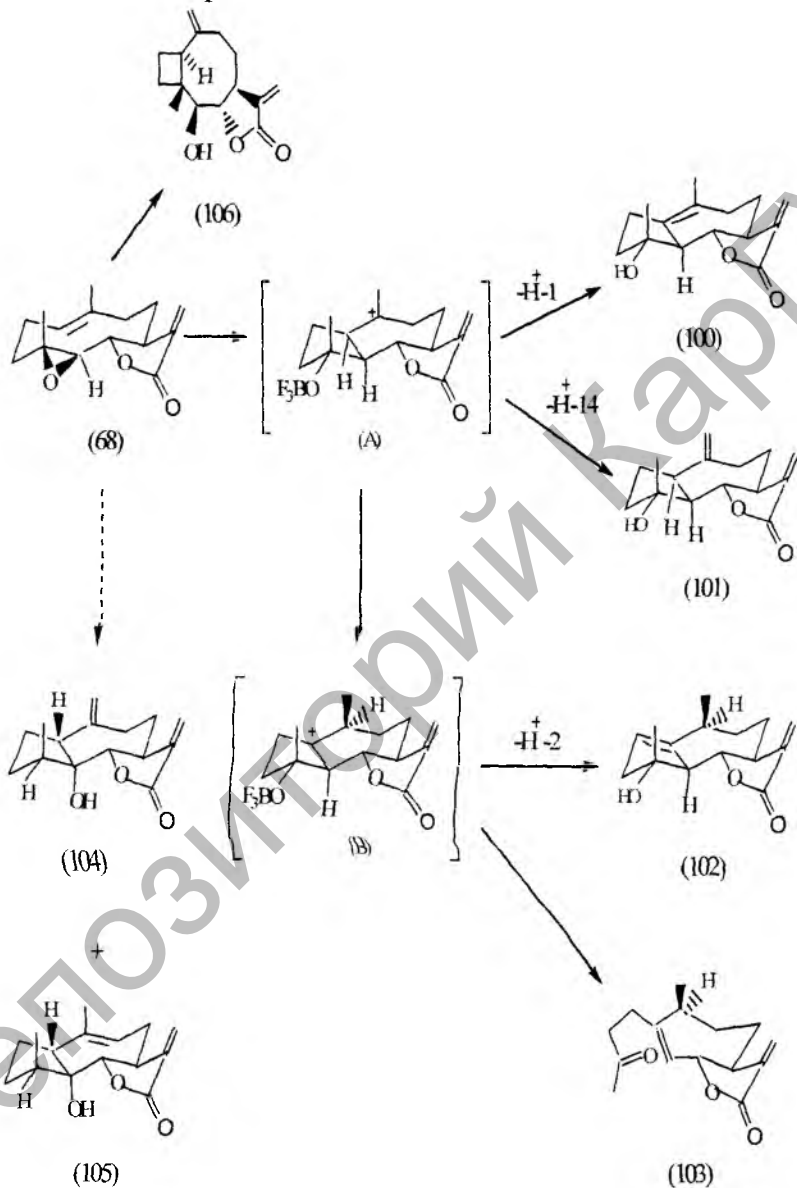


Рисунок 19 – Циклизация партенолида (68).

Аналогичная реакция была проведена и с партенолидом (68) [98]. При взаимодействии партенолида с эфиром трехфтористого бора образуются, в качестве основного продукта, гваянолид – михелиолид (100), продукты минорной реакции – 10 (14)-дегидро-5 α -гидрокси-транс-гваянолид (101), 9,10-дегидро-5 α -гидрокси-транс-гваянолид

(102), ксантанолд - 2-дезоксиг-6-эпипартемолин (103), 1,2-дегидро-4 α -гидрокси-гваянолд (104), 11, 13-дегидро-компрес-санолд (105) и бицикло [6.2.0]-дек-10(14)-12, 6-олид (106) (рисунок 19).

Механизм образования соединений (104) и (106) представлен на рисунке 20. Барреро с сотр. [99] изучили электрофильную циклизацию гермакранолида кницина (107). Кницин при взаи-модействии с м-хлорнадбензойной кислотой в тетрагидрофуране при комнатной температуре циклизуется в *транс*-эвдесанолид-малацитанолид (рисунок 21). Реакция протекает через образо-вание 1,10-эпоксида (108), который после протонирования, раскрываясь и претерпевая скелетную перегруппировку, приводит к (109).

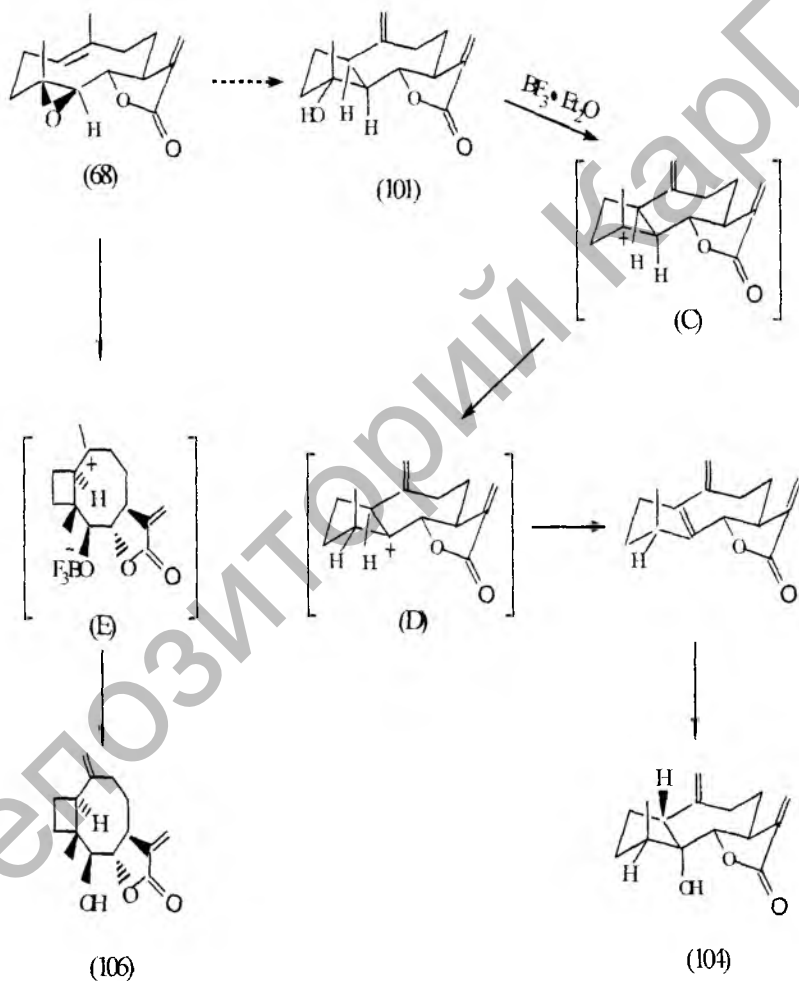


Рисунок 20 – Механизм образования бициклов (104) и (106)

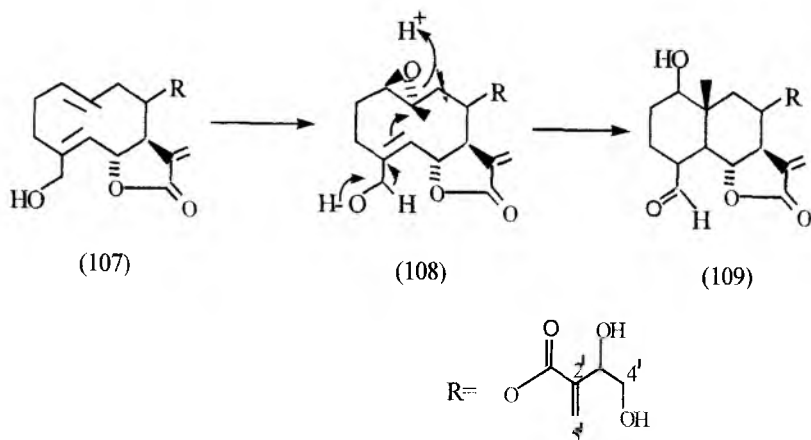
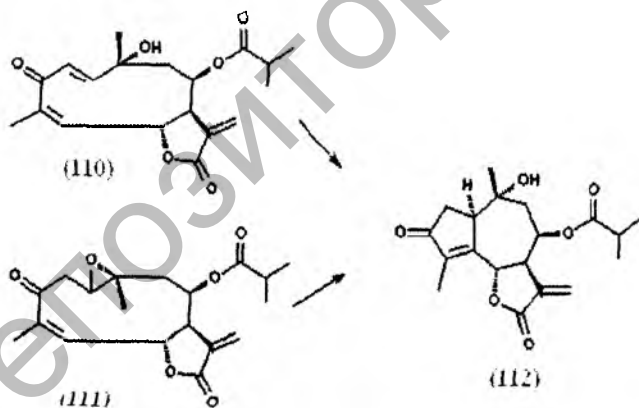
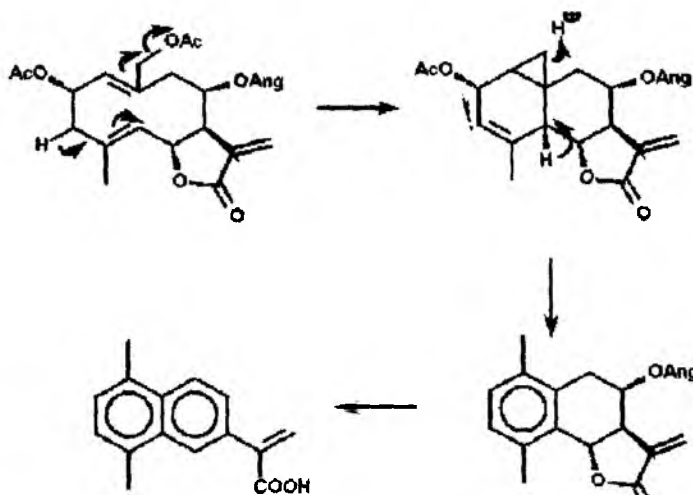


Рисунок 21- Электрофильная циклизация гермакранолида кницина (107).

В работе [100] рассмотрены реакции циклизации гермакранолидов под действием органических кислот, фотолиза и других электрофильных реагентов. Например циклизация гермакранолидов может катализироваться и органическими кислотами. Так, тагитинин С и гермакранолид при действии муравьиной кислоты образуют гваянолид (112).



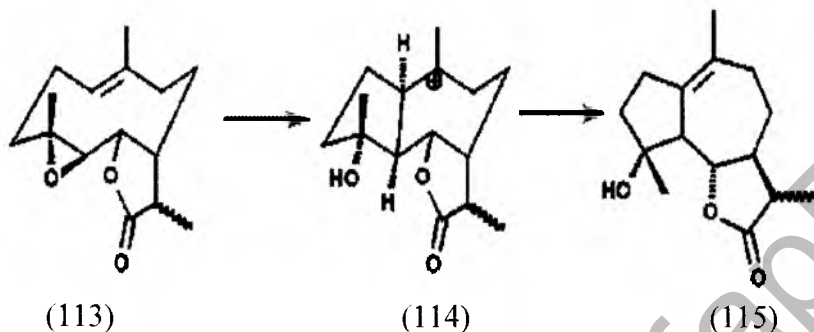
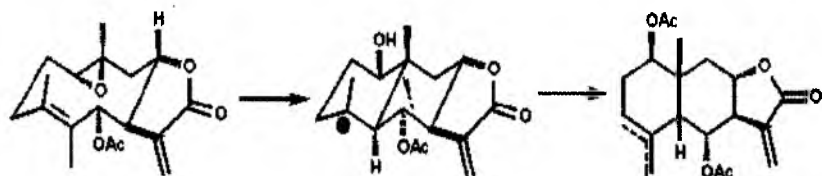
Обработка диацетата эриофертина *n*-толуолсульфоновой кислотой в бензоле дает кислоту (112). Реакция протекает через циклопропановое производное, которое после раскрытия кольца и потери уксусной кислоты приводит к соединению. Последнее двойным элиминированием превращается в кислоту с нафталиновым скелетом.



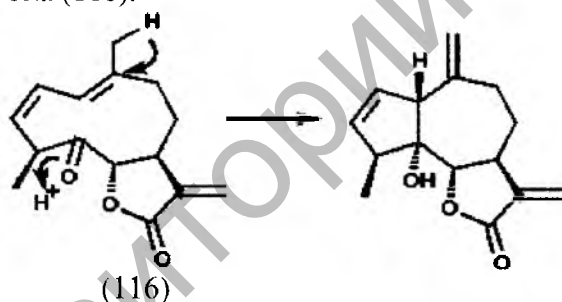
Автором в данной работе, отмечается что замена двойной связи на эпoxidную функцию в положении *C1,10*-или *C4,5*-гермакрандиенолидов повышает реакционную способность, региоспецифичность и стереоспецифичность реакции циклизации. При этом в зависимости от расположения эпокси - группы циклизация гермакрандиенолидов, катализируемая кислотой, приводит к образованию лактонов либо эвдесмановой, либо гваяновой структуры. Так, при циклизации пиретрозина (113) *1,10*-эпокси группа подвергается атаке по C_5 , а C_{10} — по правилу Марковникова и дает катион, который стабилизируется уксусной кислотой, давая эвдесманолит (113). Другими примерами превращения *1,10*-эпоксигермакранолидов в эвдесманолиты являются реакции циклизации производных костунолида эпитули-пинолида, танацина, герболида Б и эриофертина.

В случае катализируемой BF_3 реакции *4,5*-эпокси-дигидропартенолида (114) происходит строго специфичная атака по правилу Марковникова, приводящая к гваяновому лактону (115).

Реакции циклизации *4,5*-эпоксигермакранолидов, в результате которых образуются гваянолиты, были также описаны для партенолида, ланугинолида и их производных.



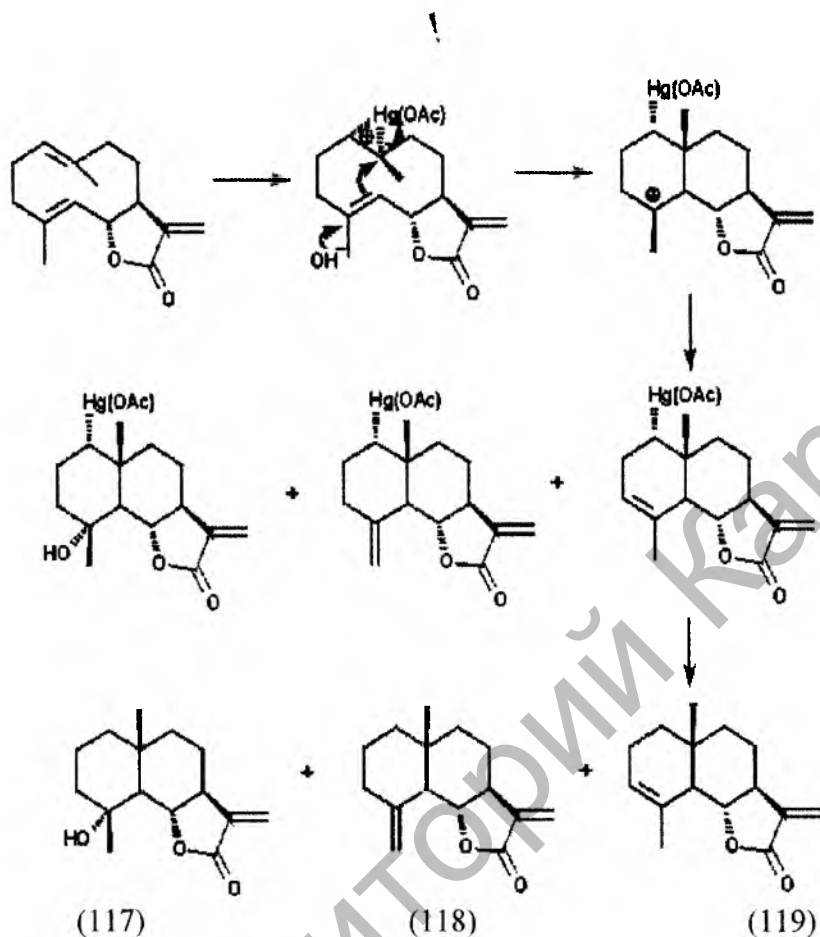
Образованию гваянолидов способствует также наличие у гермакрадиенолида кето-группы при C₅. Например, при обработке циклодекадиенкетона (116).



Взаимодействие костунолида с ацетатом двухвалентной ртути, также приводящее к эвдесманоидам, относится к реакциям электрофильной карбоциклизации.

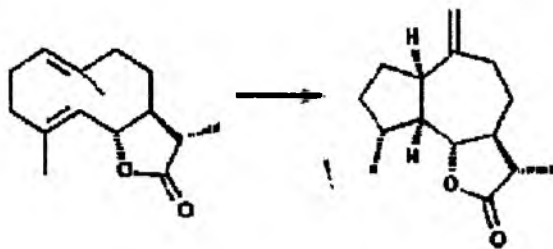
При оксимеркурировании костунолида (118) ацетатом двухвалентной ртути в водном тетрагидрофуране при комнатной температуре с последующим *in situ* демеркурированием боргидридом натрия образуются три продукта: циклокосту-нолиды (117) и (118) и с наибольшим выходом - гидроксилактон арбускулин А (119). Как видно из вышеприведенной схемы, карбоциклизация происходит во время оксимеркурирования костунолида. Механизм этой реакции связан с образованием π-комплекса, атакуемого затем нуклеофилом с получением карбокатиона, который, теряя протон или присоединяя гидроксиданион, дает меркуриэвдесманолиды. Восстановление меркурии-производных боргидридом натрия приводит к эвдесманоидам (117), (118), (119). При таком протекании

карбоциклизации метиленовая часть α -метилен γ -лактона остается незатронутой, что определяет селективность действия ацетата двухвалентной ртути.



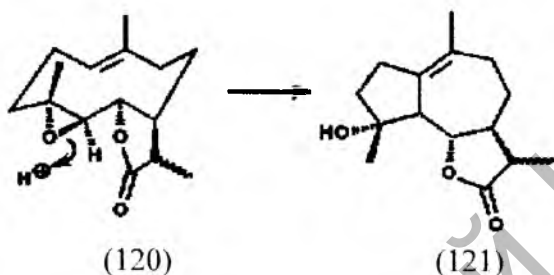
Автором рассматриваются новые работы по выделению гидропероксисодержащие сесквитерпеновые лактоны — пероксиферолид, пероксикостунолид — соединения, проявившие неожиданно высокую термическую устойчивость. Рассмотрены методы синтеза ряда гидропероксидов соответственно из гермакрано-лидов костунолида и липиферолида, базирующийся на фотоокислении с использованием в качестве сенсibilизатора метиленового синего — источника синглетного кислорода. Последующее восстановление PPh_3 дало артеморин.

Эти лабораторные превращения дают основание предполагать, что сесквитерпеновые лактоны с C10–C14 двойной связью и кислородом при C1 образуются в природе, подобно артеморину, в результате аналогичных окислительно-восстановительных реакций.



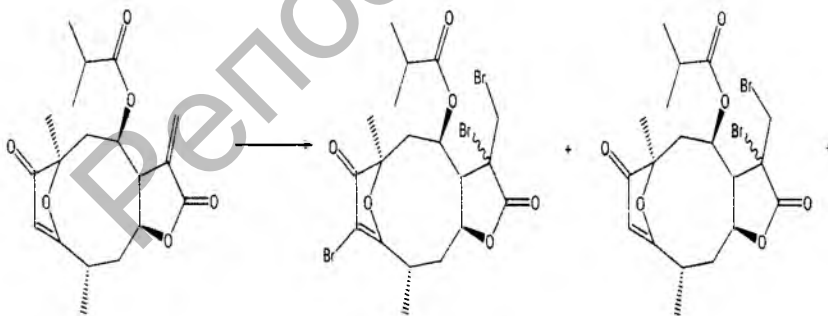
Новые данные о существовании в природе сесквитер-пеновых гидропероксидов свидетельствуют, что они выступают в качестве интермедиатов на стадиях окисления в биогенезе сесквитерпенов.

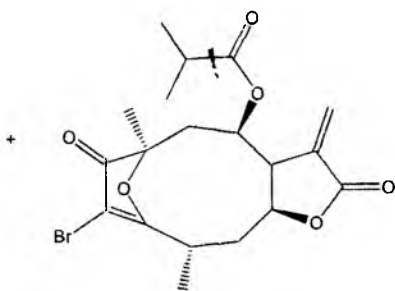
Фотохимическое окисление может служить и как метод циклизации гермакранолидов. Так, при облучении 11,13-дигидрокостунолида (120) кварцевой лампой в среде ксилол — изопропиловый спирт (1:3) образуется гваянолид — фотунолид (121).



Можно полагать, что реакция такого типа протекают через внутримолекулярный сдвиг протона от C14 к C4, способствующий циклизации. И хотя другие гермакрадиенолиды не изменяются при длительном облучения при 254 нм, можно найти примеры получения из них соединений гваяновой структуры при фотолитических превращениях.

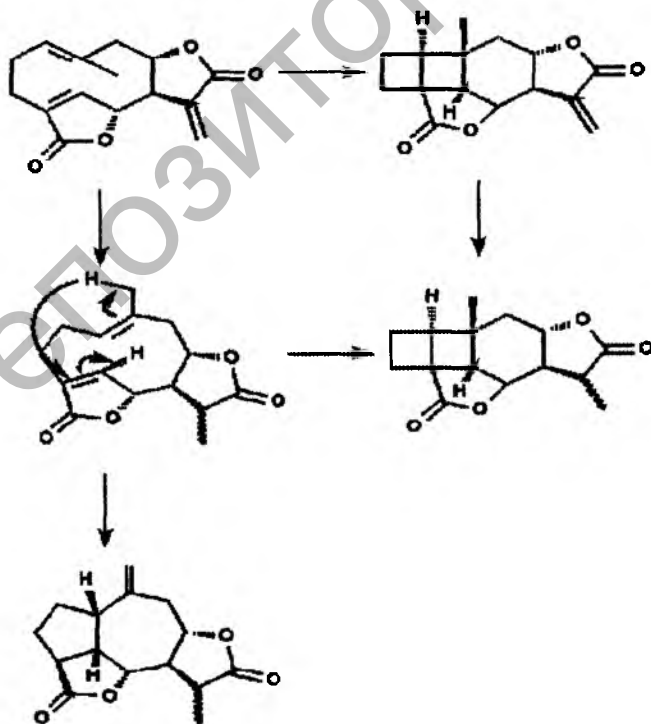
Так, 4,5-эпоксидигидропартеналид при облучении в среде бензола трансформировался в гваянолид.





Автором рассматривается работа по многоплановому изучению фотолитических превращений изабелина и его дигидро-производного. Установлено, что при облучении изабелина в среде бензола этот конформер образует химически допустимый 2 + 2 циклоприсоединенный фотоизабелин, у которого двойные связи C1,10 и C4,5 являются параллельными.

При каталитическом восстановлении фотоизабелина было получено соответствующее дигидропроизводное. Если же подвергнуть ультрафиолетовому облучению предварительно восстановленный изабелин, то фотоизабелин получается лишь как минорный продукт, а основным направлением реакции становится образование ломидигидроизабелина, который является продуктом превращения изабелинового конформера с α -ориентированной метильной группой при C14 по реакции, аналогичной описанному выше фотохимическому синтезу (121) из дигидрокостунолида (120).

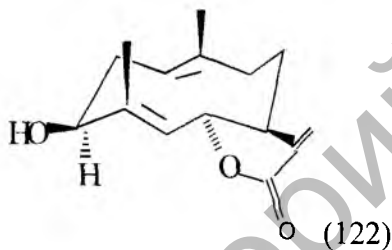


2.1.1 Стереоконтролируемая циклизация E,E-гермакра-диенолида ханфиллина. Синтез новых эвдесмановых и гваяновых сесквитерпеноидов

Как было показано выше, одним из направлений химии природных гермакрановых сесквитерпеноидов, в частности гермакранолидов является исследование биомиметических трансформаций, основу которого согласно теории Ружичка [43] составляет изучение внутримолекулярной циклизации.

В связи с этим, несомненный интерес представлял изучение реакции циклизации хирального E,E-гермакрадиенолида (+) – ханфиллина (122) с широким кругом циклизующих реагентов [101-119].

E, E-гермакранолид ханфиллин (122) – является характерным компонентом надземной части ханделии волосистой (*Han-delia trichophylla* Heimerl.), полыни Ашурбаева (*Artemisia Ashur-baevii* Krasch), *Tanacetum parthenium* L. и тысячелистника благородного (*Achillea nobilis* L.) [120-123] и имеет конформацию кресло-кресло с конфигурацией $1D^{14}$, $15D^5$ [125].

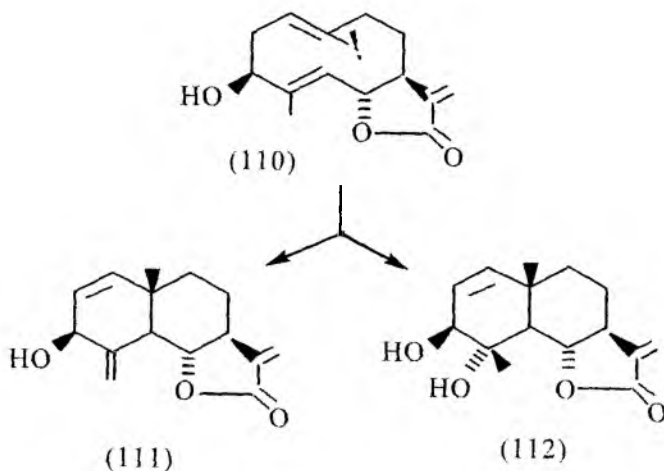


E, E-гермакранолид ханфиллин представляет собой кристаллическое вещество состава $C_{15}H_{20}O_3$, с т.пл. $189^{\circ}C$ (из спирта, с разложением) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} + 58,6^{\circ}$ (с 0,39; хлороформ).

2.1.1.1 Циклизация ханфиллина с электрофильными реагентами

В качестве электрофильных агентов нами были использованы эффективные и способные в результате циклизации ввести в молекулу ханфиллина атомы или группы атомов реагенты: N-бромсукцинимид (NBC), надбензойная кислота (НБК), надуксусная кислота (НУК), муравьиная кислота и другие электрофильные реагенты. Так, реакция ханфиллина (1) с N-бромсукцинимидом в водном ацетоне при температуре $25-30^{\circ}C$ приводит к образованию

транс-конденсированных 5(α),10(β)-эвдесма-нолидов (111) и (112) с выходами 30 и 40%.



Эвдесманолид (111) является оптически активным кристаллическим веществом состава $C_{15}H_{18}O_3$, с т.пл. 161-163⁰ и удельным вращением $[\alpha]_D^{18} + 50^0$ (с 0,02; хлороформ). В ИК-спектре данного хирального диастереомера полосы поглощения гидроксильных групп наблюдаются при 3540 $см^{-1}$, двойных связей при 1650 $см^{-1}$, а карбонильной группы γ -лактонного цикла при 1765 $см^{-1}$. В спектре ЯМР-¹H (111) (таблица 1) сигнал ангулярной метильной группы (характерный для эвдесманолидов) отмечается в виде синглета (0,90 δ), олефиновые протоны – в виде дублета (5,28 δ , J=10 Гц) и уширенного триплета (5,40 δ , J=10 Гц). Кроме того, экзометиленовой группе при C₄ отвечают уширенные дублеты (5,25 и 5,90 δ , J=1 Гц), спектр лактонного протона H₆ – триплет (3,98 δ , J=11 Гц) указывает на то, что в данной молекуле лактонный цикл является *транс*-сочлененным в положении C₆-C₇. Соединение (112) состава $C_{15}H_{20}O_4$ имеет т.пл. 142-144⁰С и удельное вращение $[\alpha]_D^{18} + 46^0$ (с 0,01; хлороформ). В ИК-спектре наблюдаются полосы поглощения гидроксильной группы (3550 $см^{-1}$), двойной связи (1640 $см^{-1}$) и лактонного карбонильного цикла (1750 $см^{-1}$).

В спектре ЯМР-¹H (таблица 1) сигналы протонов ангулярной метильной группы при C₁₀ присутствуют в виде синглета при 0,94 δ ; сигналы метильной группы, геминальные гидроксильной группе при C₄ отмечаются в виде синглета при 1,26 δ ; протону H₅ отвечает дублет при 2,18 δ (J=10,5 Гц), а экзометиленовой группе лактонного цикла - дублеты при 5,35 и 6,14 δ (J=3 Гц). Масс-спектр дигидрокси-5(α),10(β)-эвдесманолита (119) представлен на рисунке 22, где пик протонированного молекулярного иона данной молекулы наблюдается при m/z $[M+H]^+$ 265.

Анализ сигнала лактонных β -протонов при C_6 в спектре ЯМР- 1H этих молекул показывал, что они расщепляются в триплеты за счет взаимодействия с двумя *виц*-протонами, расположенными у C_5 и C_7 , причем большая константа спин-спиновых взаимодействий ($J=11$ Гц) указывает на то, что двугранные углы больше 120° [124]. Это дало основание считать, что образуются *транс*-эвдесмановые структуры. Кроме того, образование *транс*-эвдесманолоидов, подтверждено и наличием в структурах β -ориентированных ангулярных метильных групп при C_{10} (δ 0,90 и 0,94 δ).

Механизм *NBC*-инициированной 5,10-карбоциклизации ханфиллина возможно протекает по схеме, приведенной на рисунке 23. Где в результате первоначальной региоспецифичной атаки по наиболее электронодонорной и пространственно доступной двойной связи при C_1 - C_{10} в молекуле ханфиллина (110) *N*-бром-сукцинимидом, с последующей внутримолекулярной циклизацией по правилу Марковникова, образуется бициклический интермедиат.

Дальнейшая стабилизация бициклического карбокатиона (A) путем выброса протона из C_{15} и нуклеофильной атаки гидроксид иона, через неустойчивые бромиды (113) и (114), и дегидробромирование приводит к конечным продуктам – *транс*-эвдесманолоидам (111) и (112). При этом, циклизация реализуется через низкоэнергетическую конформацию ханфиллина (A) - кресло-кресло с конфигурацией $^1D^{14}$ $^{15}D_5$, способствующую образованию *транс*-конденсированных эвдесманолоидов.

Таблица 1- Величины химических сдвигов (δ м.д.) и констант спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для ханфиллина (110) и его производных (11) и (112).

Протоны	Соединения		
	(110)	(111)	(112)
Me-4	1,68 уш.с.	-	1,26 с.
Me-10	1,43 с.	0,9 с.	0,94 с.
H-1	5,24 уш.д. (3)	5,28 д. (11)	5,29 д. (11)
H-2	-	5,40 к. (11;9)	5,41 к. (11;9)
H-3	4,90 уш.дд. (10;5)	4,40 уш.д. (9)	4,45 д. (9)
H-5	4,86 уш.д.	2,24 уш.д. (11)	2,18 д. (11)
H-6	4,12 к. (10;8,5)	3,98 тр. (11)	4,21 тр. (11)
H-13 а	5,52 д. (3,5)	5,40 д. (3)	5,35 д. (3)
H-13 б	6,26 д. (3,5)	6,06 д. (3)	6,14 д. (3)
H-15 а	-	5,25 д. (1)	-
H-15 б	-	5,90 д. (1)	-

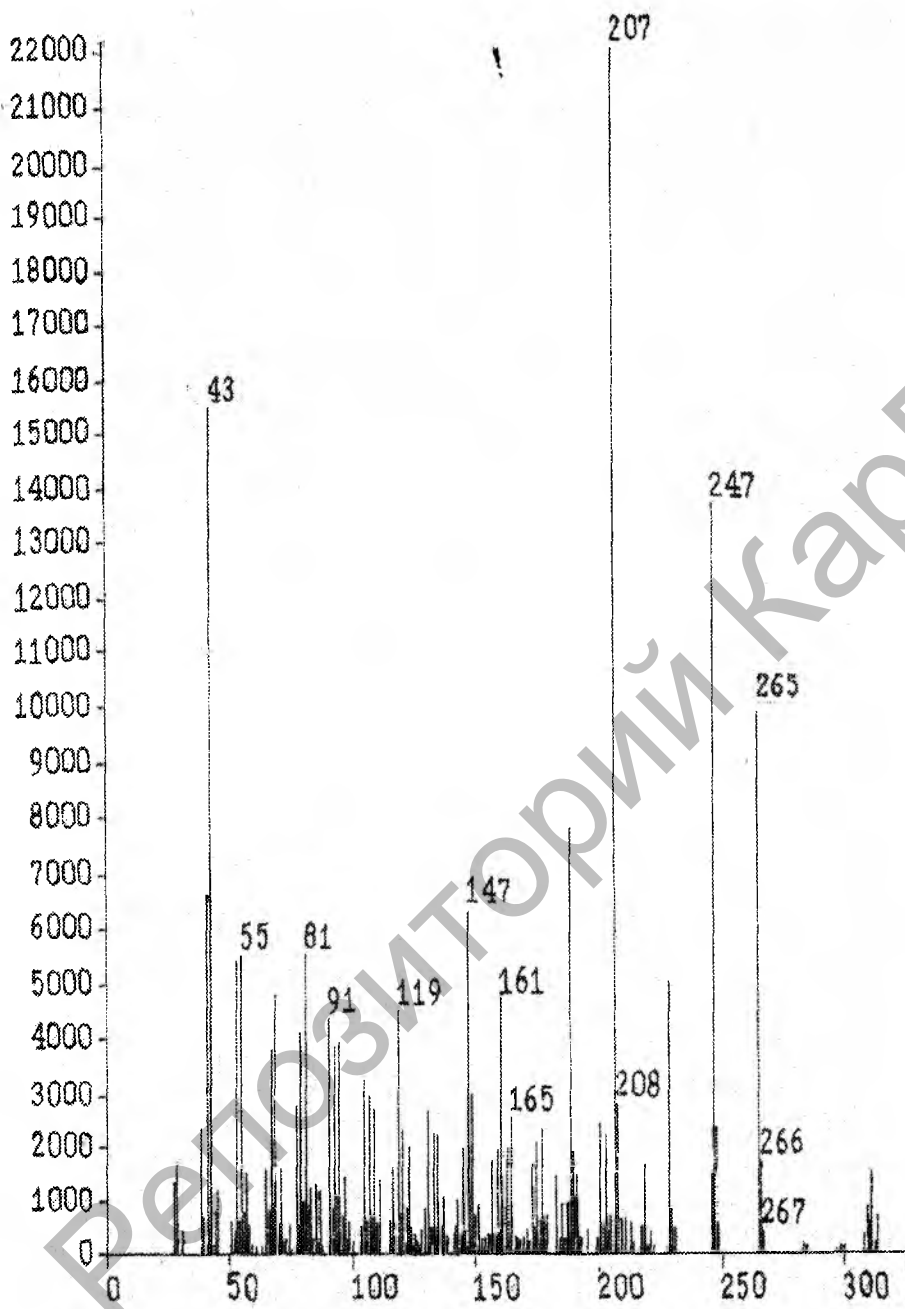


Рисунок 22- Масс-спектр транс-эвдесманолида (112)

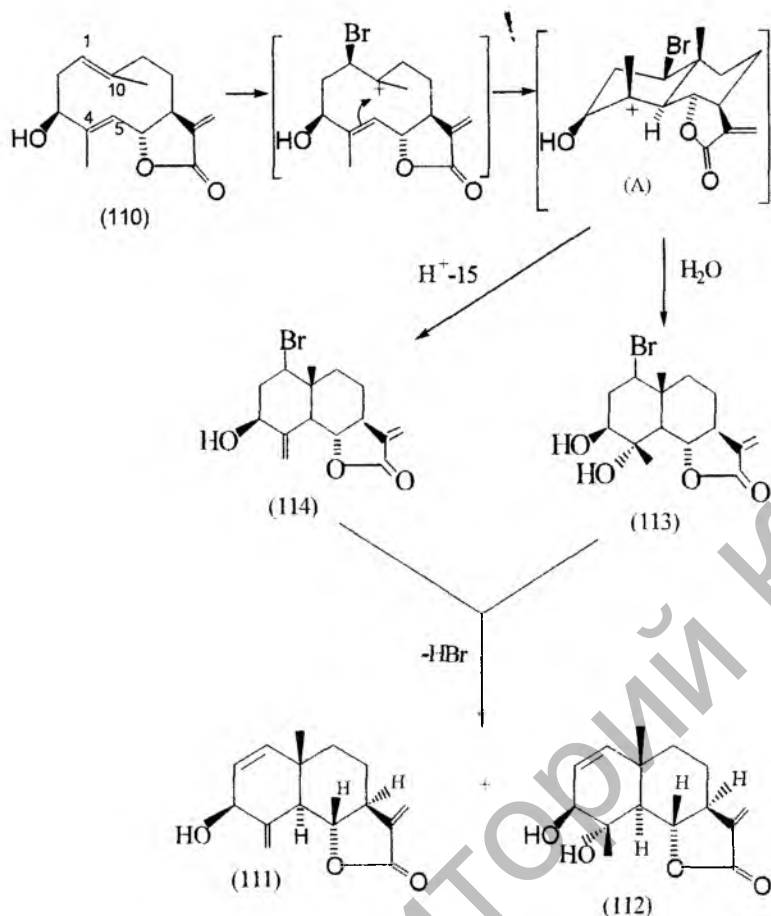


Рисунок 23 - Предполагаемый механизм образования *транс*-эвдесманолидов (111) и (112).

При взаимодействии ханфиллина (110) с надбензойной кислотой (НБК) в хлороформе при комнатной температуре получены *транс*-конденсированные 1β -гидроксиэвдесмано-лиды: 4-эпиартекалин (115) (артекалин выделен из *Artemisia californica* и *A. tripartita* ssp. *rupicola* [49]) и ридентин – В (116) (выделен из *Artemisia tripartita* ssp. *rupicola* [49]) с выходами 45 и 53 % соответственно:

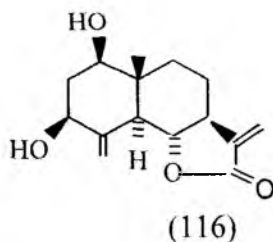
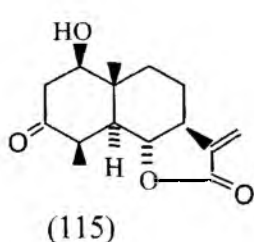


Таблица 2- Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для ханфиллина (110) и его производных (115), (116).

Протоны	Соединения		
	(110)	(115)	(116)
Me-4	1,68 уш.с.	1,26 д. (7,5)	-
Me-10	1,43 с.	1,14 с.	1,05 с.
H-1	5,24 уш.д.(3)	3,71 уш.тр. (8,5)	3,79 уш.дд. (11,5;4)
H-2a	-	2,65 уш.д. (8,5)	2,32 м.
H-2б	-	2,74 уш.тр. (7,5)	2,68 м.
H-3	4,90 уш.дд. (10;5)	-	4,40 уш.дд. (11;5)
H-4	-	2,10 м.	-
H-5	4,86 уш.д.	2,10 м.	2,23 уш.д.
H-6	4,12 к.(10;8,5)	4,04 тр. (10,5)	4,23 тр. (11)
H-13a	5,52 д. (3,5)	5,43 д. (3)	5,35 д. (3)
H-13б	6,26 д. (3,5)	6,09 д.(3)	6,14 д. (3)
H-15a	-	-	5,26 д. (1)
H-15б	-	-	5,92 д. (1)

Эпиартекалин (115) является оптически активным кристаллическим веществом с температурой плавления 187-189⁰С (из этилацетата) и $[\alpha]_D^{18} + 46^0$ (с 0,02; хлороформ). В спектре ЯМР-¹Н эпиартекалина (таблица 2) сигналы протонов вторичной метильной группы Me₁₅ наблюдаются в виде дублета (1,26 δ , J=7,5 Гц), сигнал ангулярной метильной группы C₁₄ отмечается в виде синглета (1,14 δ), спектр гемгидрок-сильного протона H₁ имеет уширенный триплет (3,71 δ , J=8 Гц), лактонному протону H₆ отвечает триплет (4,04 δ , J=10,5 Гц), а экзометиленовым протонам лактонного цикла - два дублета (5,43 δ и 6,09 δ , J=3 Гц). Наличие в молекуле (115) гидроксильной группы подтверждается присутствием в ИК-спектре полосы поглощения в области 3530 см⁻¹, а полоса поглощения при 1720 см⁻¹ характеризует наличие кетонной группы. Анализ сигнала β -ориентированного лактонного протона H _{β -6} в спектре ЯМР-¹Н показал, что данный протон расщепляется в четкий триплет за счет взаимодействия с двумя вицинальными протонами, расположенными у C₅ и C₇, причем большая константа спин-спинового взаимодействия (J=10,5 Гц) указывает на то, что двугранные углы H-C₅-C₆-H и H-C₆-C₇-H больше 120⁰ [125]. Это дало основание считать, что образуется *транс*-конденсированный эвдесманолид с *транс*-сочлененным γ -лактонным циклом в положении C₆-C₇, где протоны H₅ и H₇ находятся в α -ориентации.

Кроме того, образование *транс*-конденсированной эвдесмановой структуры в молекуле (115), подтверждено и наличием в спектре ЯМР- ^1H β -ориентированной ангулярной метильной группы Me_{14} (с.1,14 δ), сигнал которой смещен в слабое поле на 0,6-0,9 δ , вследствие дезэкранирующего влияния β -ориенти-рованной гидроксильной группы при C_1 .

Синтезированный оптически активный ридентин В (116) также является кристаллическим веществом с температурой плавления 188-190 $^{\circ}\text{C}$ (из этилацетата) и $[\alpha]_{\text{D}}^{18} + 30^{\circ}$ (с 0,010; хлороформ). В ИК-спектре данного соединения полосы поглощения гидроксильных групп наблюдаются при 3400 cm^{-1} , двойных связей при 1680 и 1650 cm^{-1} , карбонильной группы γ -лактон-ного цикла при 1780 cm^{-1} , а в спектре ЯМР- ^1H (таблица 2) сигналы протонов ангулярной метильной группы Me_{14} присутствуют в виде синглета (1,05 δ), которые смещены в слабое поле за счет дезэкранирующего влияния β -ориентированной гидроксильной группы у C_1 т.е. как и в случае с молекулой (116). Кроме того, сигналы двух гем-гидроксильных протонов влиянием экзометиленовой группы при C_4 . Как показано на рисунке 24, реакция протекает через образование проме-жуточного эпоксида (117), который после протонирования раскрываясь и претерпевая скелетную перегруппировку, через эвдесмановый катион (А), приводит к (115) и (116). Данная внутримолекулярная 5,10-циклизация, протекающая по правилу Марковникова, реализуется через наиболее предпочтительную конформацию эпоксида (117 1) кресло-кресло с конфигурацией $^1\text{D}^{14} \text{ } ^{15}\text{D}_5$, способствующую образованию *транс*-конденсирован-ных эвдесманолоидов (115) и (116). В условиях реакции с над-уксусной кислотой (НУК) взаимодействие с образованием этих же продуктов (115) и (116) (выходы составляют 42 и 51 %) проте-кает значительно медленнее.

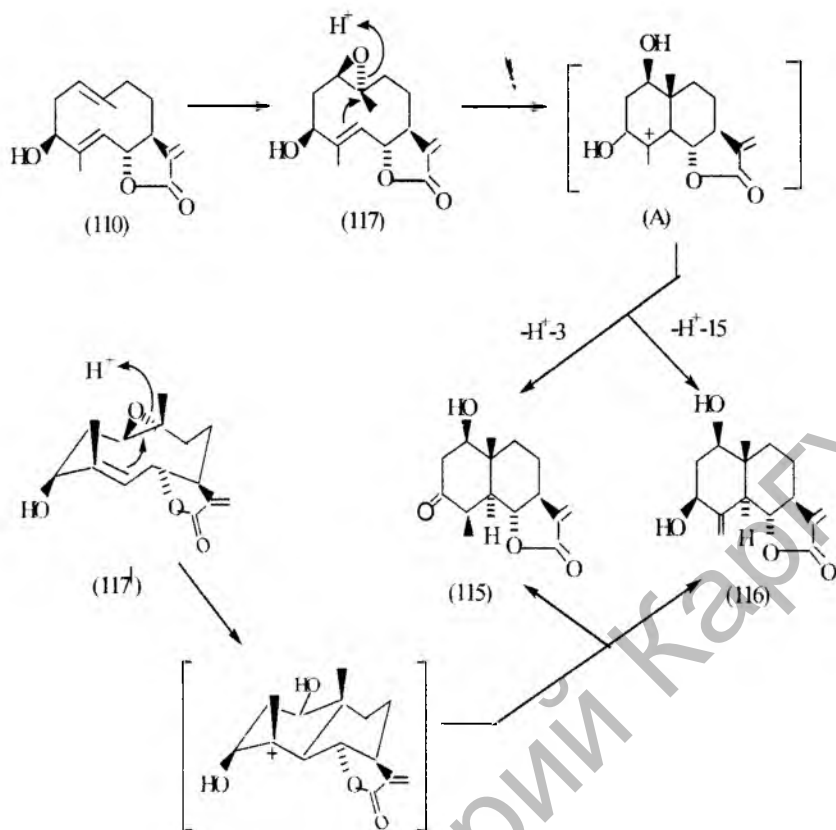


Рисунок 24- Механизм реакции циклизации ханфиллина под действием НКК.

При обработке ханфиллина (110) с муравьиной кислотой при комнатной температуре получены стереоконтролируемые продукты 5,10- карбоциклизации – оптически активные кето-, гидроксиды 5(α), 10 (β) *транс*-эвдесманолиды (118) и (119) с выходами 68 и 20% (рисунок 25). Реакция протекает быстрее, чем с N-бромсукцинимидом и надкислотами.

Состав молекулы (118) $C_{15}H_{20}O_3$, R_f 0,54 (этилацетат-гексан, 3:2). В ИК-спектре данного соединения полосы поглощения кето группы наблюдаются при 1725 см^{-1} и карбонила γ -лактонного цикла при 1780 см^{-1} . В спектре ЯМР- ^1H (таблица 3) сигналы ангулярной метильной группы при C_{10} присутствуют в виде синглета ($0,63\ \delta$), метильной группе C_4 принадлежит дублет при $1,22\ \delta$ ($J=7,5\ \text{Гц}$). Кроме того сигналы протона H_6 наблюдаются в виде уширенного триплета при $4,04\ \delta$ ($J=10,5\ \text{Гц}$), а также экзометиленовой группе лактонного цикла принадлежит два дублета при $5,43$ и $6,10\ \delta$ ($J=3\ \text{Гц}$). Масс - спектр 3-кето – эвдесманолида (118) представлен на

рисунке 26, где пик молекулярного иона данной молекулы наблюдается при $m/z [M+H]^+ 248$.

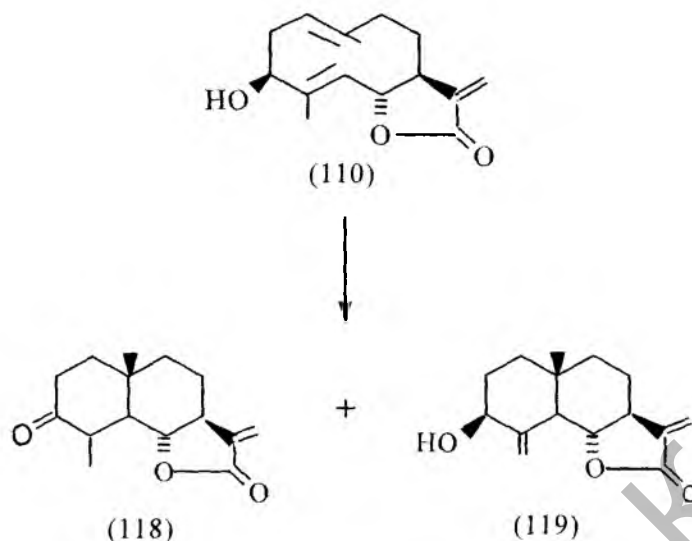


Рисунок 25 – Кислотная циклизация ханфиллина (110).

Эвдесманолид (119) является бесцветным кристаллическим веществом с температурой плавления 175-177 °С и удельным вращением $[\alpha]^{18}_D + 106^\circ$ (с 0,02, хлороформ).

В спектре ЯМР-¹H (таблица 3) сигналы ангулярной метильной группы присутствуют в виде синглета при 0,63 δ, спектр гем-гидроксильный протон Н₃ имеет уширенный дублет-дублетов (4,0 δ, J=10 и 6 Гц). Кроме того, скелетной экзометиленовой группе отвечает уширенные синглеты (4,95 δ и 5,24 δ), характер сигнала лактонного протона Н₆ (триплета 3,98 δ, J=11 Гц) указывает на то, что данная молекула является транс-конденсированным эвдесманолидом с транс-сочлененным лактонным циклом. Это подтверждено и значениями констант спин-спиновых взаимодействия протона Н₅ (J=11 Гц) и экзометиленовых протонов лактонного цикла (два дублета по 1H с J=3 Гц).

Образование трансконденсированных эвдесманолидов (118) и (119) вероятно, протекает по схеме, показанной ниже. Предусматривающей промежуточное образование бициклического карбокатиона (А), вследствие региоспецифичного протонирования двойной С₁-С₁₀ связи и нуклеофильной атаки двойной С₄-С₅ связью, легко стабилизирующейся в условиях реакции в эвдесманолиды (118) и (119).

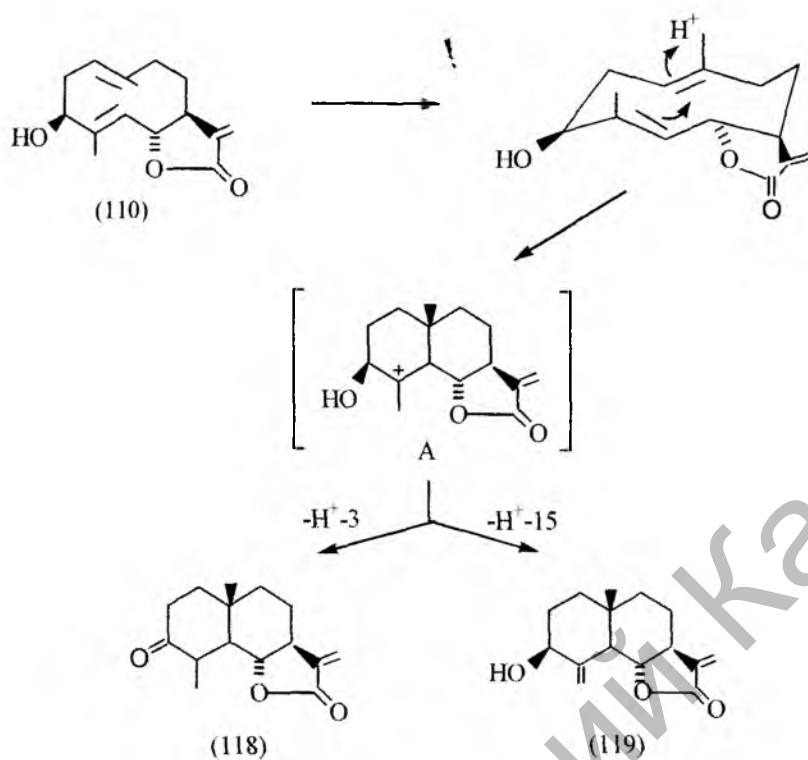


Таблица 3 - Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и КССВ (в скобках, в Гц) для ханфиллина (110) и его производных (118), (119).

Протоны	Соединения		
	(110)	(118)	(119)
Me-4	1,68 уш.с.	1,22 д. (7,5)	-
Me-10	1,43 с.	0,63 с.	0,63 с.
H-1	5,24 уш.д.(3)	-	-
H-3	4,90 уш.дд. (10;5)	-	4,0 уш.дд.(10;6)
H-5	4,86 уш.д.	-	4,80 д. (3)
H-6	4,12 к. (10;8,5)	4,04 уш.гр. (10,5)	3,98 гр.(11)
H-13a	5,52 д. (3,5)	5,43 д. (3)	5,52 д. (3)
H-13b	6,26 д. (3,5)	6,10 д. (3)	6,26 д. (3)

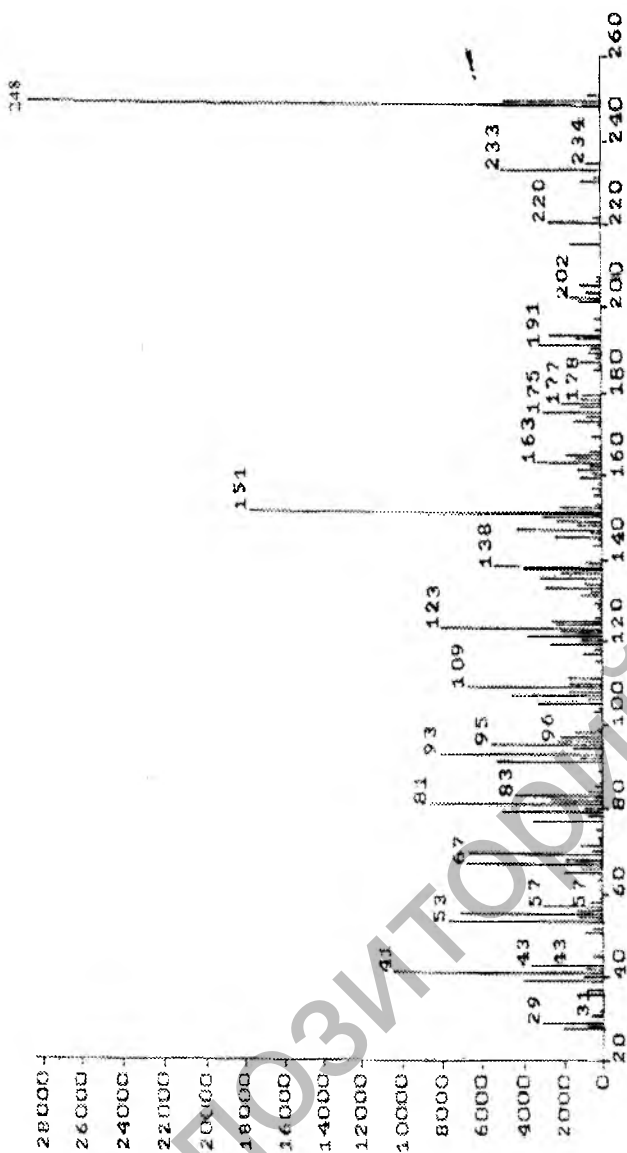


Рисунок 26. Масс-спектр 3-кетотранс-зведсманолида (118).

С целью подтверждения предложенных механизмов электрофильной 5,10-карбоциклизации ханфиллина нами были проведены квантово-химические расчеты величин полных энергии всех образующихся в ходе реакции катионных интермедиатов. Исследования проводились полуэмпирическими методами AM1, PM3, MINDO-3, входящие в программный пакет MORAC-7.

Нами исследована кислотнo-катализируемая циклизация ханфиллина (схема на рисунке 27). Так, согласно общепринятым представлениям, в результате присоединения кислоты к несим-

метричному алкену, как например к $\Delta^{1,10}$ -двойной связи ханфиллина, могут образоваться два карбокатиона: вторичный (В) и третичный (А). Расчеты показывают энергетическую предпочтительность карбокатиона (А) ($E_{tot}=-68566$) чем (В) ($E_{tot}=-68555$) - разница в энергии составляет 11 ккал/моль (таблица 4). Последующая циклизация карбокатиона (В) путем нуклеофильной атаки $\Delta^{4,5}$ -связью, в свою очередь может привести к двум бициклическим катионам (С) и (D).

Расчеты, в частности методом РМЗ (дали наиболее достоверные результаты о энергетической устойчивости этих интермедиатов), показали о большей энергетической стабильности карбокатиона (С) ($E_{tot}=-68584$), чем (D) ($E_{tot}=-68570$). Энергетическая разница составляет 13 ккал/моль. Карбокатион (С) является идентичным предполагаемому третичному катиону (А) (см. схему циклизации с муравьиной кислотой, рисунок 25) и последующее депротонирование может привести к эвдесма-нолидам типа (118) и (119).

Таблица 4 - Величины полных энергии (E_{tot} , ккал/моль) основных карбокатионов, образующихся в условиях кислотной циклизации ханфиллина.

E_{tot} , ккал/моль			
N/N	PM 3	AM 1	MINDO/3
110	-68400,984	-72793,379	-72212,237
124	-68407,805	-72803,549	-72199,543
A	-68566,182	-72924,997	-72382,372
B	-68555,087	-72916,252	-72382,489
C	-68584,095	-72947,374	-72382,651
D	-68570,911	-72934,534	-72373,521

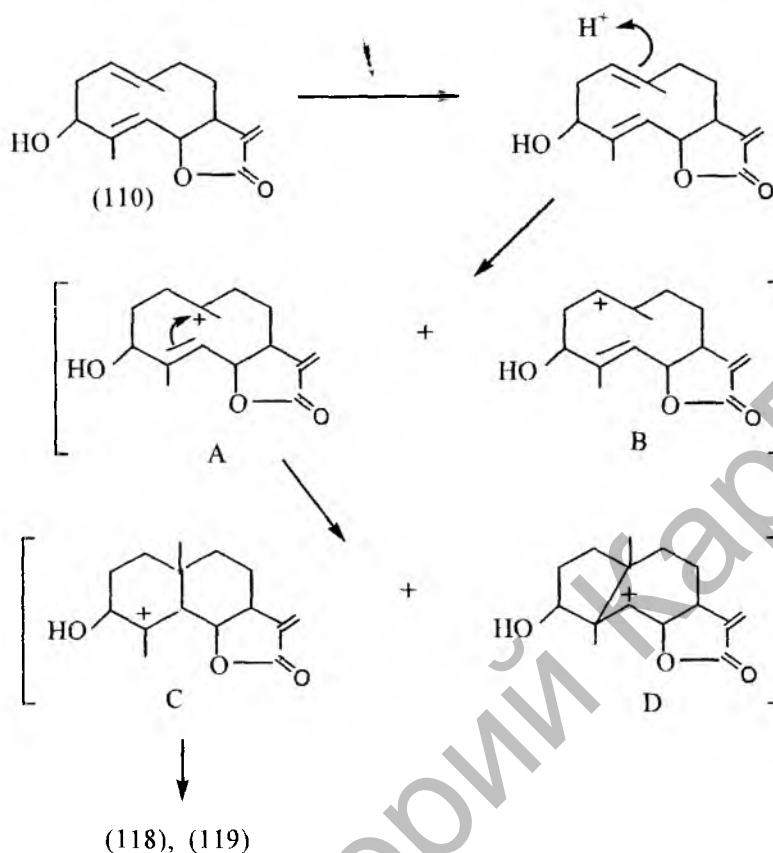


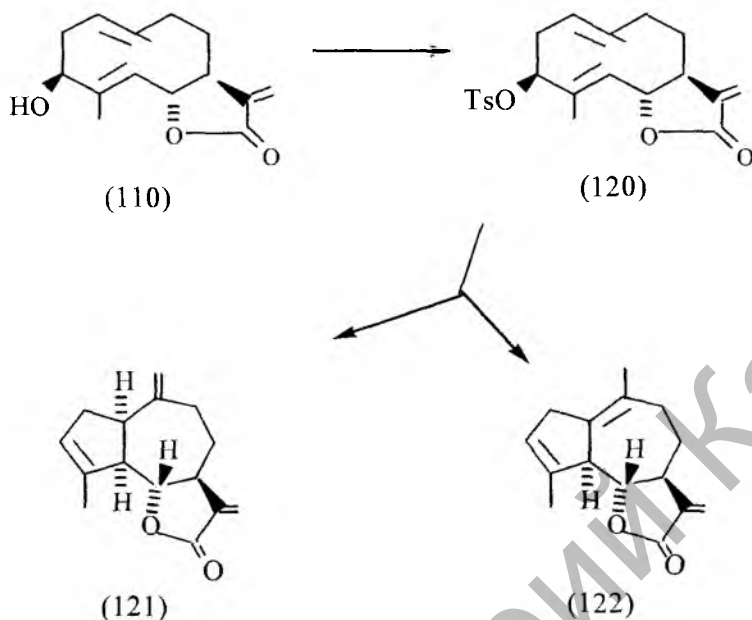
Рисунок 27- Кислотно-катализируемая циклизация ханфиллина
(квантово-химическое исследование).

2.1.1.2 Элиминирование-циклизация ханфиллина. Синтез *цис*-конденсированных гваянолидов.

Поскольку, в условиях электрофильной циклизации ханфиллина (110) реакция протекает исключительно через $\Delta^{1,10}$ -двойную связь, изучение циклизации путем активирования второй $\Delta^{4,5}$ -двойной связи представляло для нас определенный научный интерес, прежде всего тем, что в этих условиях могли образовываться другие скелетные типы сесквитерпеноидов. Стало очевидным, что для этого необходимо в молекуле, а именно на углеродах C_3 - C_4 - C_5 , индуцировать аллильный катион путем отщепления гидроксильной группы при C_3 .

В связи с этим, нами были исследованы реакции ханфиллина с дегидратирующими реагентами. В качестве дегидратирующих агентов были использованы селективные и широко применяемые в химии природных соединений - *n*-толуол-сульфохлорид (TsCl) и метилсульфохлорид (MsCl).

Так, при взаимодействии ханфиллина (110) с тозилхло-ридом в пиридине при нагревании (70-80°) через промежуточный сульфозфир (120), получены изомерные хиральные *цис*-конденсированные гваянолиды (121) и (122) с выходами 55 и 30 % соответственно:

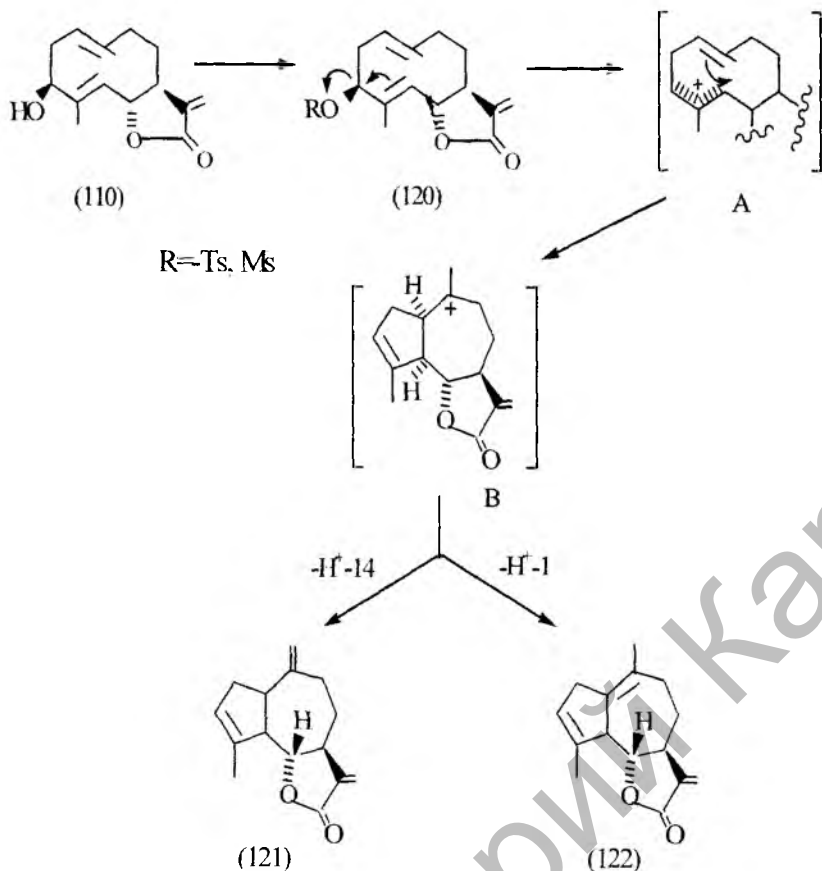


Полученные гваянолиды являются кристаллическими веществами с т.пл. 90-92°С и 151-153°С соответственно и элементным составом $C_{15}H_{20}O_2$, а также с удельными вращениями: $[\alpha]^{18}_D + 40^\circ$ и $[\alpha]^{18}_D + 58^\circ$ соответственно. В ИК-спектре молекулы (121) полоса поглощения карбонильной группы γ -лактонного цикла присутствует при 1760 см^{-1} , а двойных связей в интервале $1660-1670\text{ см}^{-1}$. В спектре ЯМР- 1H (таблица 5), экзометиленовая группа $C_{10}-C_{15}$, наблюдается в виде уширенного синглета ($4,78\ \delta$), метильная группа при C_4 отмечается в виде уширенного синглета ($1,61\ \delta$), олефиновый протон H_3 в виде уширенного дублета ($4,87\ \delta$, $J=3\text{ Гц}$). Спектр лактонного протона H_6 в виде триплета с константой $10,5\text{ Гц}$ указывает на то, что двугранные углы $H-C_5-C_6-H$ и $H-C_6-C_7-H$ больше 120° [125]. Это подтверждает образование *цис*-конденсированного гваянолида с *транс*-сочлененным лактонным циклом в положении C_6-C_7 , где протоны H_5 и H_7 находятся в α -ориентации. ИК-спектр изомерного гваянолида (122) идентичен спектром молекулы (121). В спектре ЯМР- 1H (таблица 5) метильные группы кратных двойных связей наблюдаются в виде синглета при $1,60$ и $1,81\ \delta$, лактонному протону отвечает триплет при $4,10\ \delta$ ($3H$, $J=10,4\text{ Гц}$).

Таблица 5- Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для ханфиллина (110) и его производных (121), (122).

Протоны	Соединения		
	(110)	(121)	(122)
Me-4	1,68 уш.с.	1,61 уш.с.	1,60 уш.с.
Me-10	1,43 с.	-	1,81 с.
H-1	5,24 уш.д.(3)	-	-
H-3	4,90 уш.дд.(10;5)	4,87 уш.д.(3)	4,87 уш.д.(3)
H-5	4,86 уш.д.	2,15 м.	2,15 м.
H-6	4,12 к. (10;8,5)	3,97 тр.(10, 5)	4,10 тр.(10, 4)
H-13a	5,52 д. (3,5)	5,44 д. (3)	5,44 д. (3)
H-13б	6,26 д. (3,5)	6,15 д. (3)	6,15 д. (3)
H-14a	-	4,78 уш.с.	-
H-14б	-	4,78 уш.с.	-

Образование изомерных *cis*-конденсированных гваянолидов можно представить следующей схемой.



Как видно из схемы реакции, в результате отщепления C_3 -ОН группы от промежуточного сульфозэфира (120), по-видимому, инициируется (вполне вероятно, что может образоваться и резонансно-стабилизированный аллильный катион) стереокон-тролируемая электрофильная перегруппировка, которая приводит к 1,5-циклизации по правилу Марковникова и образованию наиболее устойчивого гваянового карбокатиона (A). Дальнейшая его стабилизация путем региоселективного депротонирования (в основном по правилу Гофмана) приводит к конечным гваяно-лидам (121) и (122). Аналогичный результат был получен при взаимодействии ханфиллина (110) с мезилхлоридом (MsCl) в пиридине при кипячении, который также приводит к стереокон-тролируемому образованию изомерных *цис*-гваянолидов (121) и (122) с выходами 54 и 31%.

Квантово-химические расчеты (по методу PM3) величин полных энергии всех образующихся в результате отщепления гидроксильной группы интермедиатов (таблица 6) не выявили энергетическую предпочтительность одного из двух резонансных структур аллильного

катиона (А, В) (рисунок 28) и показали, что они имеют одинаковую полную энергию равную $E_{tot} = -61057$ ккал/моль (таблица 6).

Таблица 6 - Величины полных энергий (E_{tot} , ккал/моль) основных карбокатионов, образующихся в условиях циклизации ханфиллина под действием дегидратирующих реагентов.

E_{tot} , ккал/моль	
N/N	PM3
110	-68400,984
A	-61056,932
B	-61056,965
C	-61062,342
D	-61081,231

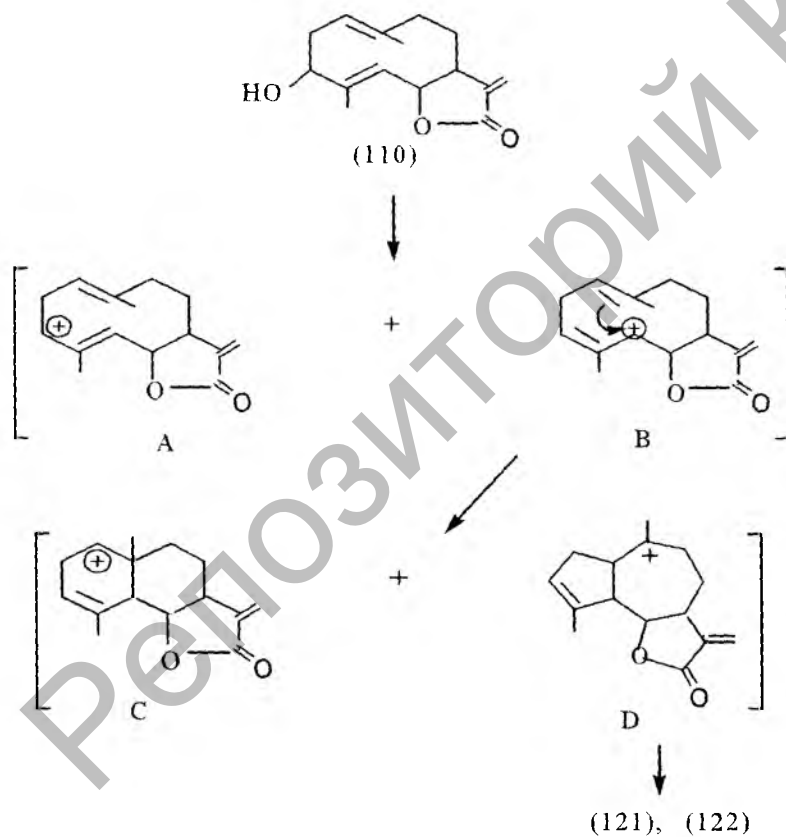


Рисунок 28- Элиминирование - циклизация ханфиллина (квантово-химическое исследование).

Дальнейшая циклизация наиболее предпочтительного, с точки зрения строения, аллильного катиона (B) может привести к бициклическим катионам (C) и (D). Катион (D), т.е. гваяновый катион - идентичный карбокатиону (A) (см. схему реакции де-гидратации), по расчетам является наиболее энергетически стабильным, чем (C). Разница в энергии составляет 18 ккал/моль (таблица 6). Поэтому дальнейшая его стабилизация депротонированием должна привести к гваянолидам типа (121) и (122).

Стереоконтролируемый синтез *цис*-гваянолидов (121) и (122) позволил нам разработать схему биогенетической взаимосвязи гваяновых сесквитерпеновых γ -лактонов в тысячелистнике благородном (*Achillea nobilis* L.) (рисунок 29). Как видно из рисунка 29, в основу схемы, в качестве ключевой стадии положена реакция 1,5-карбоциклизации ханфиллина (110), приводящая через бициклический катион (A) к гваянолидам (121) и (122). В дальнейшем последовательные регио- и стерео-селективные реакции эпексидирования, изомеризации и гидролиза приводят к гваянолидам: эстафиатину (123), анолиду (124), анобину (125), канину (126) и хризартемину-А (127). Реакция эпексидирования является важной стадией для введения атома кислорода в структуру молекул.

Предложенный путь биогенетической взаимосвязи подтверждается тем фактом, что гваянолиды (123), (124), (125), (126) и (127) были выделены из надземной части тысячелистника благородного. Кроме того, становится очевидным и тот факт, что ханфиллин является биогенетическим предшественником этих гваянолидов в растительном организме, поскольку он также выделен из тысячелистника благородного (*Achillea nobilis* L.).

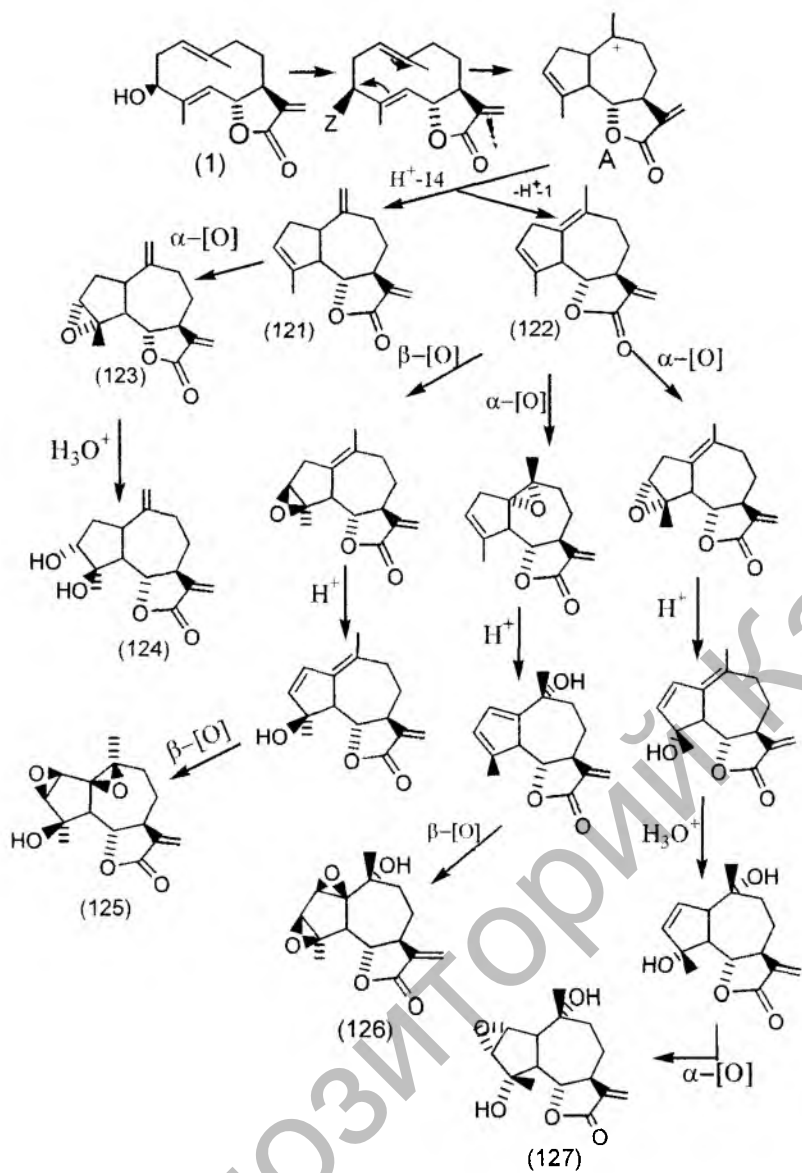
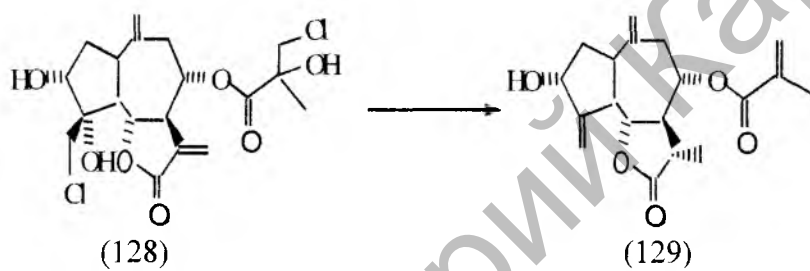


Рисунок 29 – Схема биогенетической взаимосвязи гваянолидов в *Achillea nobilis* L.

2.2 Синтез и строение новых производных гваяновых сесквитерпеноидов

Химические превращения природных гваянолидов связаны в основном с изучением строения и стереохимии, исследованием различных реакций (реакции с нуклеофильными и электрофильными реагентами) и синтезом новых биологически активных производных [126-128].

Гонсалес с сотр. [129] исследовали реакцию элиминирования хлоргиссопифолина-А (128) с использованием цинк-медной смеси. Так, при обработке такой смесью (128) в этаноле при длительном нагревании образуется изобутират (129) с экзометиленовой группой в положении С₄ (т.е. в этих условиях отщепляется только хлоргидриновый фрагмент):



Гваяновый лактон гидроксиахиллин (130) был трансформирован в иодпроизводное (131) (рисунок 30), который при восстановлении цинком дает известный гваянолид ахиллин (132) и 8, 10-циклопропангваянолид (133) [130]:

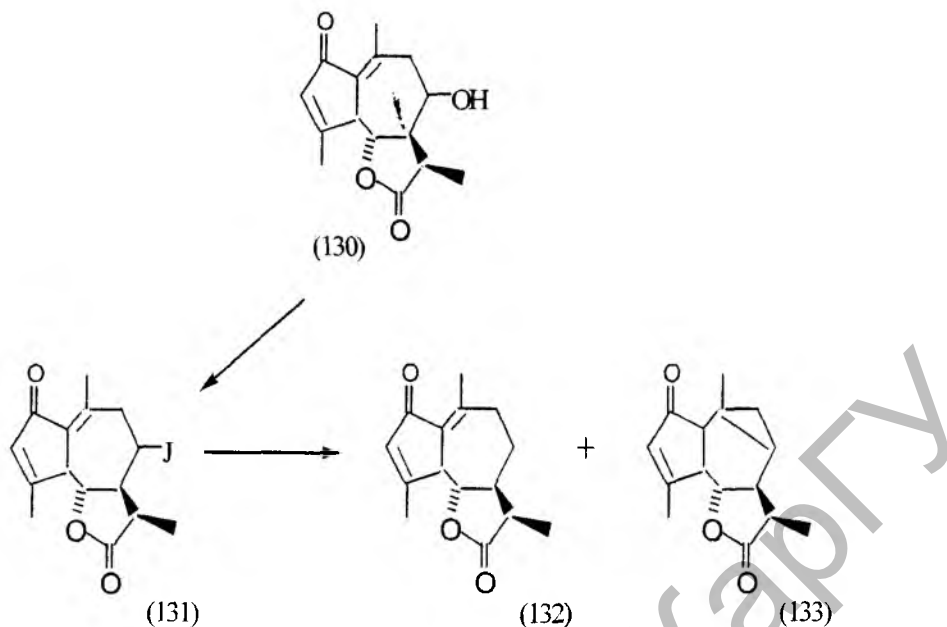
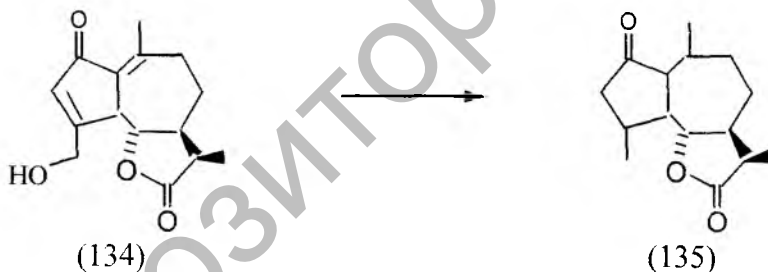
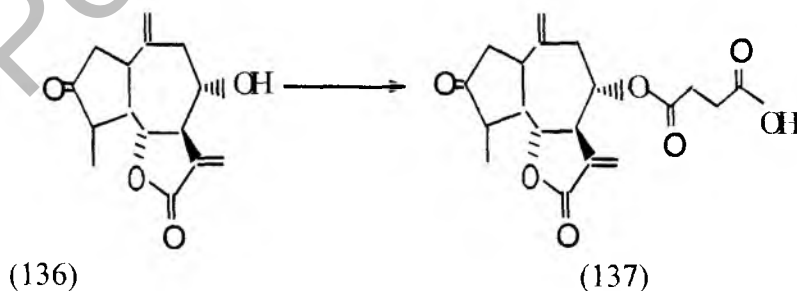


Рисунок 30-Синтез ахиллина (132)
и 8, 10-циклопропан-гваянолида (133)

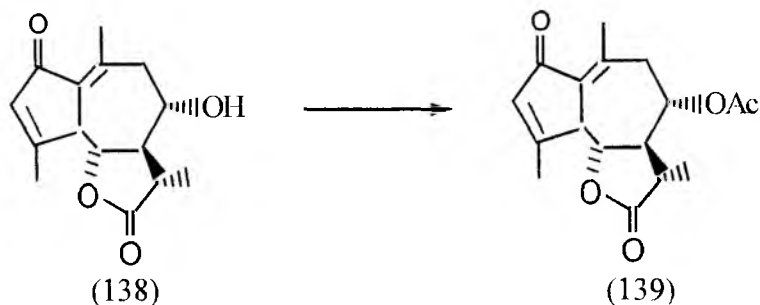
Изомер гидро시아хиллина C_{14} -гидроксилированный гваяно-лид ягвинелин (134) претерпевает гидрогенолиз при гидрировании над катализатором PtO_2 , образуя насыщенный лактон (135) [131]:



Интересной является работа [132], авторы которой использовали для этерификации янтарный ангидрид и получили из гваянолида гроссгемина (136) 8-сукцинилгроссгемин (137):



Взаимодействие аустрицина (138) с уксусным ангидридом в пиридине приводит к образованию 8-ацетокси-аустрицина (139) [133]:



При взаимодействии клементина (140) (рисунок 31) с уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре в течение 24 ч наряду с ацелированием вторичных гидроксильных групп при C₃ и в сложноэфирной группе происходит раскрытие оксетанового цикла с образованием тетра - (141) и триацетата (142) [134]:

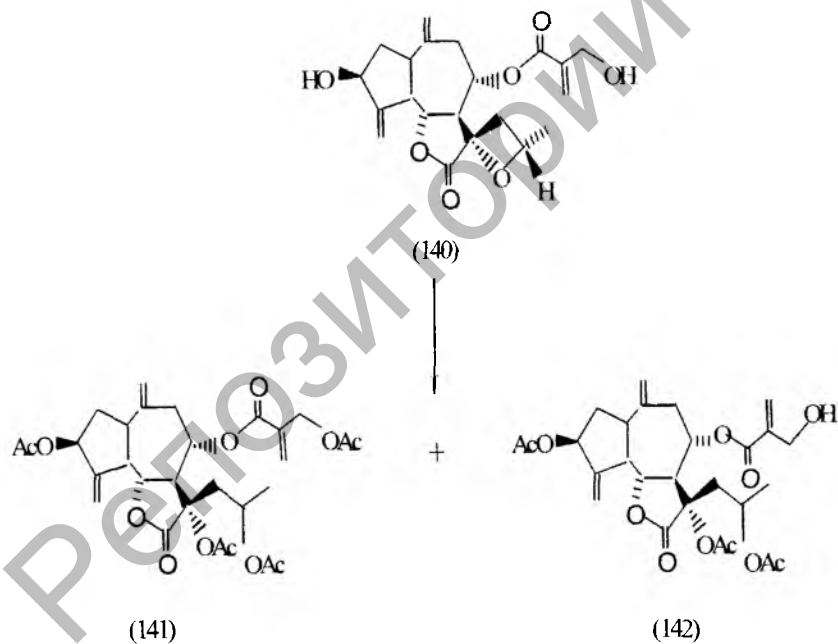
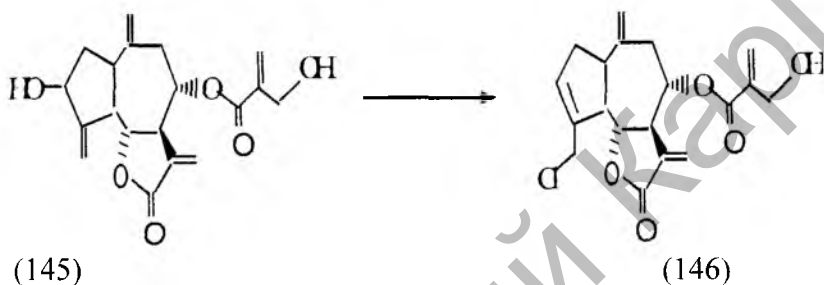


Рисунок 31- Реакции ацилирования клементина (140).

Известны различные методы бромирования и хлорирования гваянолидов. Например, в работе [1] описана классическая реакция бромирования арборесцина (143), приводящая к дибромиду (144):



При кипячении цинаропикрина (145) с 4 н. раствором HCl в ацетоне образуется хлорпроизводное (146) [132]:



Взаимодействие дегидрокостуслактона (147) с диазометаном приводит к образованию пиразолинового производного (148) [135]:



Плутно с сотр. [136] исследовали химические превращения гваянолидов леукомизина (149) и аустрицина (138) (рисунок 32). В результате реакции ацилирования, гидролиза и релактонизации получены новые производные:

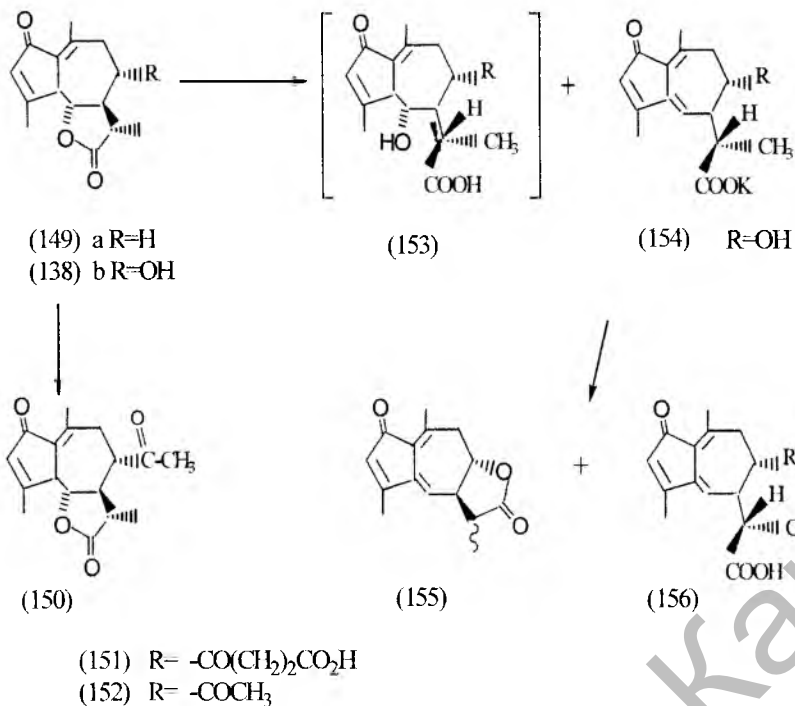


Рисунок 32 - Химические превращения гваянолидов леукомизина (149) и аустрицина (138).

Сесквитерпеновые лактоны гваяновой структуры способны образовывать аддукты Михаэля по экзометиленовой группе, сопряженной с γ -лактонным карбонилем. Так, в работах [137-138] исследованно взаимодействие гроссгемина (157) и ряда других гваянолидов, содержащих в лактонном цикле экзометиле-новую группу, с морфолином, циклогексиламином, пиперидином, пирролидином, 2-гидроксиэтилпиперазином (рисунок 33). В результате этих реакции синтезированы аддукты Михаэля (158), (159), (160), (161) и (162) соответственно:

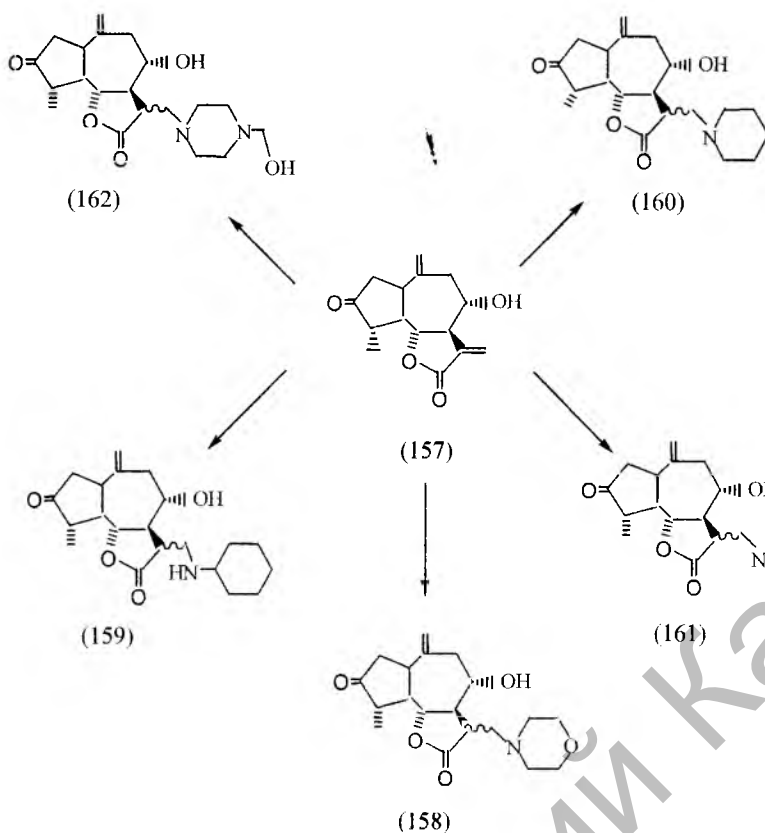
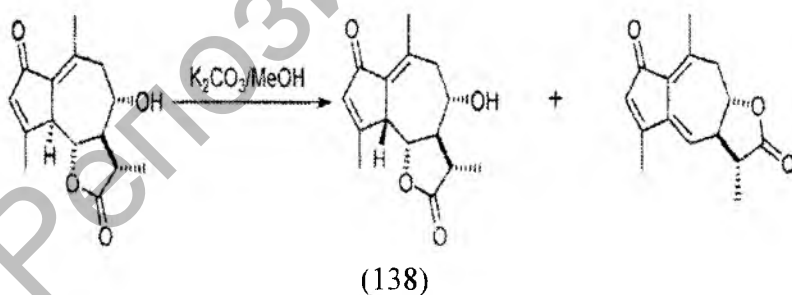
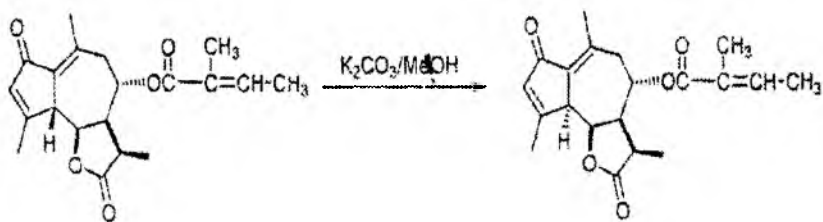


Рисунок 33- Синтез аминопроизводных гроссгемина (157).

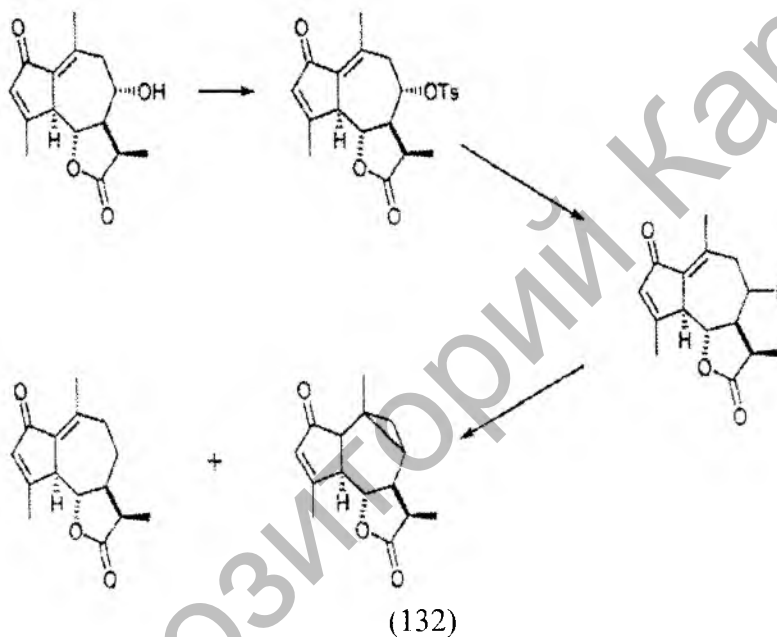
В работе [139] исследованы химические превращения диеноновых гваянолидов. Так, изомеризация аустрицина (138) в 5 β (H)-аустрицин под действием поташа в метаноле.



Аналогичная трансформация описана в случае с бадхзыином, который изомеризуется изобадхзыин:



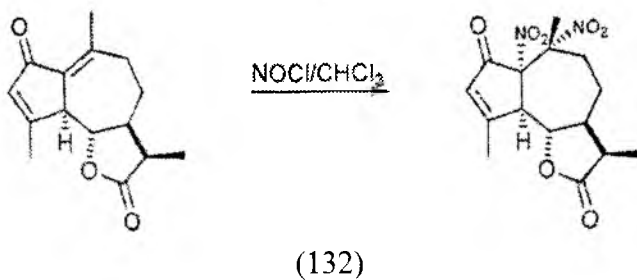
Автором в данной работе показано, что в результате реакции элиминирования сесквитерпеновый лактон гидроксиахиллин через стадию образования тозилата его иодпроизводного легко превращается в ахиллин (132) (схема ниже):



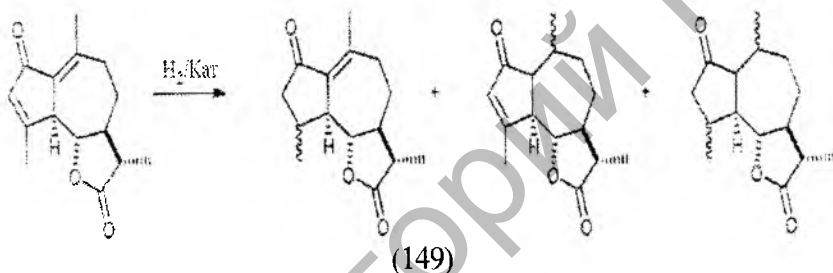
В работе исследовано хлорирование гроссмизина в бензоле с образованием дихлорида.



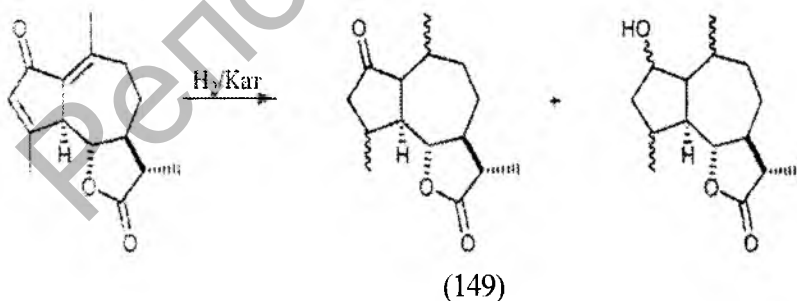
Изучена реакция нитрования ахиллина (132). Так, при пропускании через раствор (132) газообразного NOCl , реакция проходит с образованием динитропродукта.



Авторами также детально изучена реакция гидрирования леукомизина (149). Так, в результате гидрирования сесквитерпенового лактона леукомизина (149) с использованием в качестве катализатора PtO_2 или Ni Ренея до полного исчерпания исходного (149) получены следующие производные:



Авторы отмечают, что более глубокое гидрирование леукомизина (149) до полного прекращения поглощения водорода приводит к получению гидрированных гваянолидов: тетрагидролеукомизина и гексагидролеукомизина.

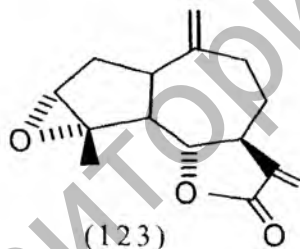


2.2.1 Синтез и строение новых производных гваянолида эстафиатина

Как было показано выше, одним из интересных направлений в химии природных гваяновых сесквитерпеноидов является исследование реакции нуклеофильного присоединения и замещения, а также направленного синтеза новых практически значимых производных.

В связи с этим, несомненный интерес представляло изучение химических превращений в присутствии кислотных реагентов и реакции нуклеофильных присоединений на основе *цис*-гваянолида (-)-эстафиатина (123), а также проведение направленного синтеза новых биологически активных производных [140-153].

Эстафиатин (123) – является одним из распространенных в природной флоре Казахстана, в частности в видах тысячелистника и полыни сесквитерпеновым γ -лактоном *цис*-гваяновой структуры, в частности является характерным компонентом тысячелистника благородного (*Achillea nobilis* L), *Artemisia mexicana* Willd и *Stevia alpina* [123, 154, 155].



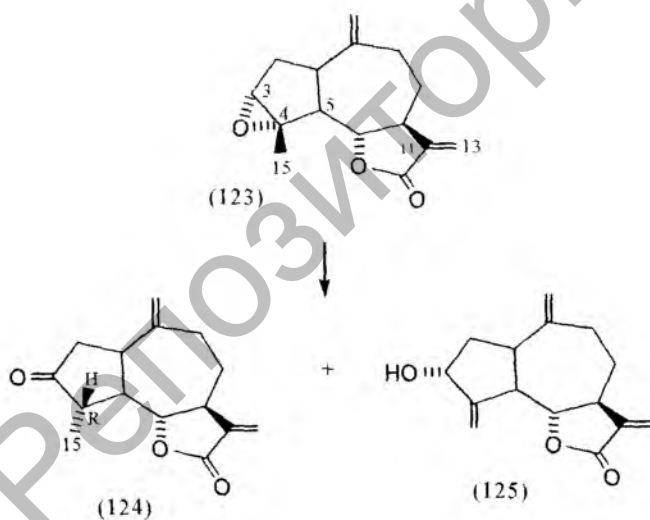
Эстафиатин (123) – бесцветное кристаллическое вещество состава $C_{15}H_{18}O_3$ с пл. 102-104 °С и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (хлороформ). По типу углеродного скелета эстафиатин относится к *цис*-гваянолидам, молекула которых содержит *цис*-конденсированные пяти и семичленные циклы с конформацией в форме *конверт-кресло*. По характеру присоединения γ -лактонного кольца эстафиатин принадлежит к нелинейным гваянолидам с ненасыщенным *транс*-сочлененным лактонным циклом в положении $C_6 - C_7$.

Эстафиатин (123) обладает антимикробной, антиоксидантной, противоопухолевой, фунгицидной, рострегулирующей, мембранотропной активностью [109].

1.1 Stereo- и региоселективные превращения эстафина в присутствии кислотных реагентов

Оптически чистый сесквитерпеновый гваянолид (-)-эста-фиатин (3), содержащий в своей структуре реакционно-способный симметричный α -ориентированный эпоксидный цикл представляет особый интерес с точки зрения изучения внутри-молекулярных вращений и биологической активности, поскольку, как правило, проявление той или иной биологической активности подобных соединений большое значение имеет их хиральность. Нами были изучены внутримолекулярные превращения эстафиатина в присутствии кислотных реагентов Льюиса и обнаружено, что акционная способность эстафиатина существенно отличается от того ряда подобных эпоксидов, прежде всего стерео- и региоселективностью (контролируемостью) процессов [140-153].

Так, превращение эстафиатина (123) в присутствии эфира бора трифтористого бора в диэтиловом эфире при комнатной температуре приводит к образованию хиральных диастерео-меров - кетона (124) и лишнего спирта (125) с выходами 56 и 40 %. Эти соединения ранее были выделены из растительных источников и известны как эстафиатон и изозалузанин-С, обладающие выраженной ротивоопухолевой активностью [108].



Кетон (124) является бесцветным кристаллическим веществом состава $C_{15}H_{18}O_3$ с т.пл. $140-142^{\circ}C$ (из этилацетата) и удельным вращением $[\alpha]_D^{19} +126^{\circ}$ (с 0,005; хлороформ). В молекуле полученного диастереомера (124) содержится карбонильная группа (ИК-спектр: 1745 см^{-1}), что подтверждается и данными спектра ЯМР- H^1 (таблица 7), где присутствуют сигналы протонов вторичного метила при C_4

в виде дублета при 1,22 δ ($J=6$ Гц). Метильная группа при C_4 является α -ориентированным и имеет R -конфигурацию (определена по системе КИП).

Спирт (125) также является бесцветным кристаллическим веществом состава $C_{15}H_{18}O_3$ с т.пл. 142-144 $^{\circ}C$ (из этилацетата) и удельным вращением $[\alpha]_D^{19} +106^0$ (с 0,005; хлороформ). Дан-ные ИК-спектра (125) характеризует наличие в его молекуле гидроксильной группы (3500 cm^{-1}). В спектре ЯМР- H^1 (125) (таблица 7) присутствует сигнал *гем*-гидроксильного β -ориен-тированного протона H_3 - триплет при 4,68 м.д.(1H, $J=8$ Гц) и два уширенных синглета с центрами при 5,35 и 5,48 м.д., характерные для протонов экзометиленовой группы при C_4 . Один из возмож-ных механизмов образования кетона (124) и аллильного спирта (125) приведен на схеме (рисунок 34).

Очевидно, что в результате стереоконтролируемого раскрытия активированного эфиром трехфтористого бора эпоксидного цикла (промежуточный комплекс А) с дальнейшим образо-ванием устойчивого третичного катиона (В), инициируются стереоспецифичная нуклеофильная 1,2-перегруппировка $H-3$ (1,2-гидридная миграция) (путь 1), ведущая к кетону (124) с инвертированной метильной группой $C_{15}-\alpha$ при $C_4(R)$ и региоспецифичное отщепление протона из $C-15$ (путь 2) (хотя возможно и отщепление протона по правилу Зайцева), приводящее к менее замещенному аллильному спирту (125). Из приведенной схемы видно, что оба механизма конкурируют в данном процессе.

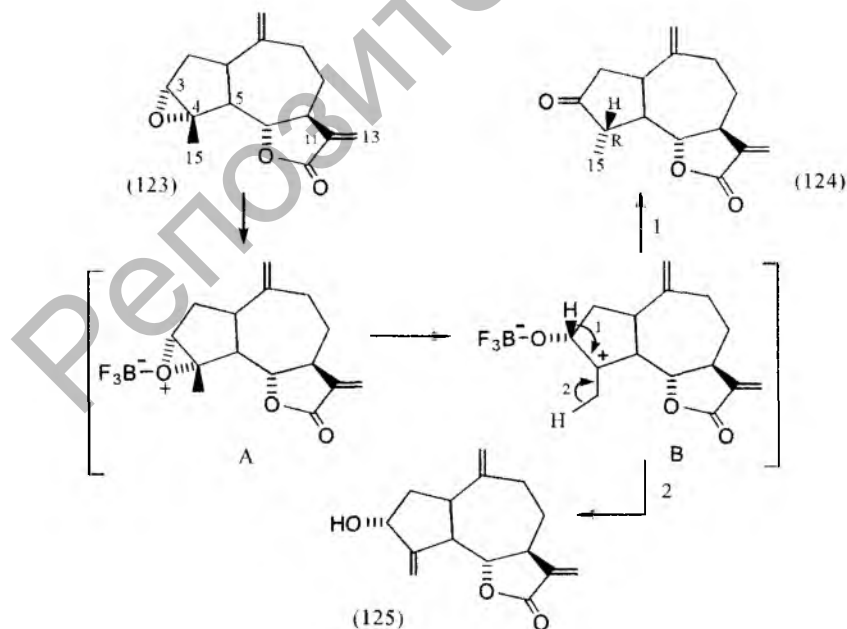


Рисунок 34 - Механизмы образования кетона (124) и спирта (125).

На реакционную способность эстафиатина (123) существенно влияет и природа реакционной среды. Так, например, нами было показано [156], что эстафиатин (123) в среде хлороформа в присутствии эфирата трехфтористого бора при комнатной температуре превращается исключительно в кетон (124) с количественным 96-98 % - ным выходом. По-видимому, в среде хлороформа, как растворителя с меньшей ионизирующей способностью, чем диэтиловый эфир, осуществляется только внутримолекулярная 1,2-гидридная перегруппировка, причем с полным обращением конфигурации асимметрического центра при $C_4(R)$, подобно реакциям типа S_N2 . На основе этой реакции нами был разработан препаративный метод синтеза данного хирального и фармакологически активного эстафиатона (124) (см. раздел 4), который в свою очередь является ключевой молекулой в направленном синтезе новых практически ценных веществ (см. раздел 2.2.1.3).

Превращения эстафиатина (123) в присутствии традиционных бренстедовских кислот реализуются как региоселективные нуклеофильные замещения эпоксидного цикла в основном по типу S_N1 -реакции (как видно, эпоксидный цикл несимметричен, содержит наиболее замещенный углеродный атом $C - 4$), стереоспецифично приводящие к продуктам *анти*-присоединения - хиральным виц-спиртам, галогенидринам, эфирно-спиртам и другим оптически активным диастереомерам.

Таблица 7- Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для эстафиатина (123) и его производных (124)- (127).

Протоны	Соединения				
	(123)	(124)	(125)	(126)	(127)
Me-4	1,53 с.	1,22 д.(6)	-	1,49 с.	1,34 с.
H-3	3,28 уш.с.	-	4,68 тр. (8)	3,92 д. (3,5)	3,98 уш.с.
H-6	4,01к. (10,5;9)	3,95тр. (8,5)	3,98 тр. (9)	4,23д.д. (11,5;9,5)	4,20д.д. (11,5;9,5)
H-13a	5,42 д. (3,5)	5,52 д.(3)	5,48 д. (3,5)	5,47 д. (3,5)	5,41 д. (3,5)
H-13б	6,12 д.(3,5)	6,22 д. (3)	6,21 д. (3,5)	6,17 д. (3,5)	6,12 д. (3,5)
H-14a	4,78 уш.с.	4,62 уш.с.	4,78 уш.с.	4,92 д. (3,5)	4,89 д. (3,5)
H-14б	4,78 уш.с.	4,92 уш.с.	4,92 уш.с.	4,92 д. (3,5)	4,89 д. (3,5)

H-15a	-	-	5,35 уш.с.	-	-
H-15б	-	-	5,48 уш.с.	-	-
Другие протоны	-	-	-	HO- группы: 2,08 уш.с.(2H)	HO-группы: 2,07 уш.с.(2H)

Так, превращение эстафиатина (123) в присутствии разбавленной серной кислоты (5%-ная) в диоксане при комнатной температуре в основном приводит к образованию природного гваянолида анолида (3 α ,4 β -диол) (126), обладающего выраженным инсектицидным действием [157] и его минорного стерео-изомера - 3 β ,4 α -диола (127) с выходами 80 и 12% соответственно (рисунок 35). Сесквитерпеновый γ -лактон анолид (126) в надземной части тысячелистника благородного был обнаружен вместе с эстафиатином (123) (см. раздел 2.1.1.2). В связи с этим, данный переход можно рассматривать как имитацию (биомиметическое превращение) последней стадии биосинтеза анолида в растительном организме (см. схему на рисунке 29).

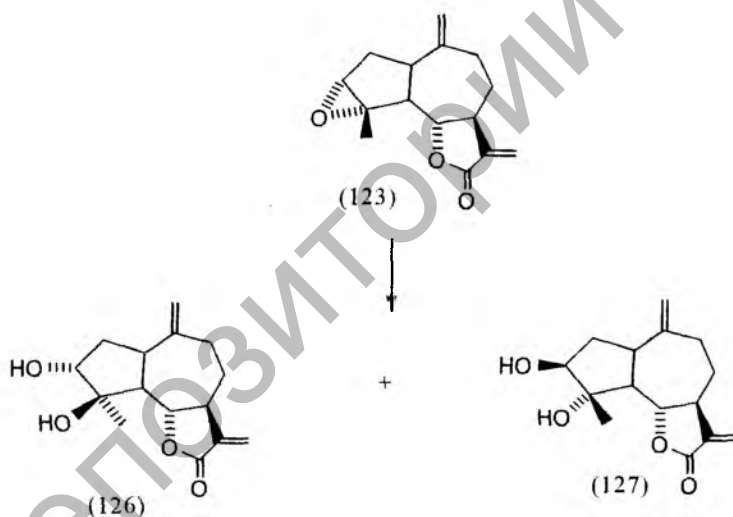


Рисунок 35- Превращение эстафиатина (123) в присутствии разбавленной серной кислоты. Биомиметический синтез анолида (126).

3 α ,4 β -Диол (126) является бесцветным кристаллическим веществом состава C₁₅H₂₀O₄ с температурой плавления 167-169⁰C (из спирта) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} +53^0$ (с 0,01; спирт). В ИК – спектре (126) имеются полосы поглощения гидроксильных групп (3550 и 3530 см⁻¹), сопряженной карбонильной группы лактонного цикла (1740 см⁻¹) и полосы поглощения двойных связей при 1670 и

1640 см^{-1} . В спектре ЯМР- ^1H (таблица 7) присутствует сигнал *гем*-гидроксильного β -ориентированного протона H_3 в виде дублета при 3,92 м.д. (1H , $J=3,5$ Гц), *гем*-гидроксильной α -ориентированной метильной группы C_{15} – синглет при 1,49 м.д., отмечаются сигналы лактонного протона H_6 в виде дублета-дублетов при 4,23 м.д. (1H с $J=11,5$ и $9,5$ Гц).

Стереизомер - $3\beta,4\alpha$ -диол (127) также является бесцветным кристаллическим веществом состава $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ с температурой плавления $155-157^\circ\text{C}$ (из спирта) и удельным вращением $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 80^0$ (с 0,01; спирт).

В ИК – спектре (127) имеются полосы поглощения гидроксильных групп (3550 и 3530 см^{-1}), сопряженной карбонильной группы лактонного цикла (1740 см^{-1}) и полосы поглощения двойных связей при 1670 и 1640 см^{-1} . В спектре ЯМР- ^1H (таблица 7) присутствует сигнал *гем*-гидроксильного α -ориентированного протона H_3 в виде уширенного синглета при 3,98 м.д., отмечается сигнал *гем*-гидроксильной β -ориентированной метильной группы C_{15} (смещен вправо 0,15 м.д., чем сигнал C_{15} молекулы (126)) – синглет при 1,34 м.д., наблюдаются сигналы лактонного протона H_6 в виде дублета-дублетов при 4,20 м.д. (1H с $J=11,5$ и $9,5$ Гц).

Механизм образования стереизомерных диолов приведен на рисунке 36. Очевидно, что реакция начинается со стереоконтролируемого раскрытия протонированного эпоксидного цикла по типу $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакции, затем третичный катион стереоспецифично подвергается атаке водой, с образованием продукта *анти*-присоединения $3\alpha,4\beta$ -диола (126). Побочный продукт реакции $3\beta,4\alpha$ -диол (127), образуются по $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму, когда вода атакует наименее экранированный углеродный атом C_3 кольца.

При взаимодействии эстафиатина (123) с газообразным хлороводородом в ТГФ при комнатной температуре получены оптически чистые хлоргидрины (128) и (129), с выходами 60 и 25% соответственно (рисунок 37). Хлоргидрин (128) является бесцветным кристаллическим веществом состава $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Cl}$ с температурой плавления 205°C (из диэтилового эфира) и удельным вращением $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 14^0$ (с 0,013; хлороформ) и обладает выраженной противоопухолевой, рострегулирующей и мембрана-нотропной активностью [108]. В ИК-спектре (128) имеется полоса поглощения ОН-группы (3530 см^{-1}). В спектре ЯМР- ^1H (128) (таблица 8) присутствует сигнал при 1,34 м.д. в виде синглета, характерный для β -ориентированной метильной группы при C_4 , и квартет в низкопольной части спектра – 4,26 м.д. ($J=12,5$ и 7 Гц), отнесенный к $\text{C}_3 - 2\text{H}$, находящимся в геминальном положении к атому хлора. Хлоргидрин (129) также является бесцветным кристаллическим веществом состава $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Cl}$ с температурой плавления

163-166⁰С (из диэтилового эфира) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} - 18^0$ (с 0,005; хлороформ). В спектре ЯМР-¹Н (129) (таблица 8) также наблюдаются сигналы протонов С₄ – синглет 1,51 м.д., смещенный в слабое поле на 0,17 м.д., в сравнении с таковым метильной группы (128), что свидетельствует о влиянии геминального атома хлора и уширенный дублет при 3,94 м.д. (J=3Гц) отнесенный к гем-гидроксильному β-ориентированному протону при С₃. Наличие в (20) ОН-группы подтверждается по ИК-спектру при 3535см⁻¹.

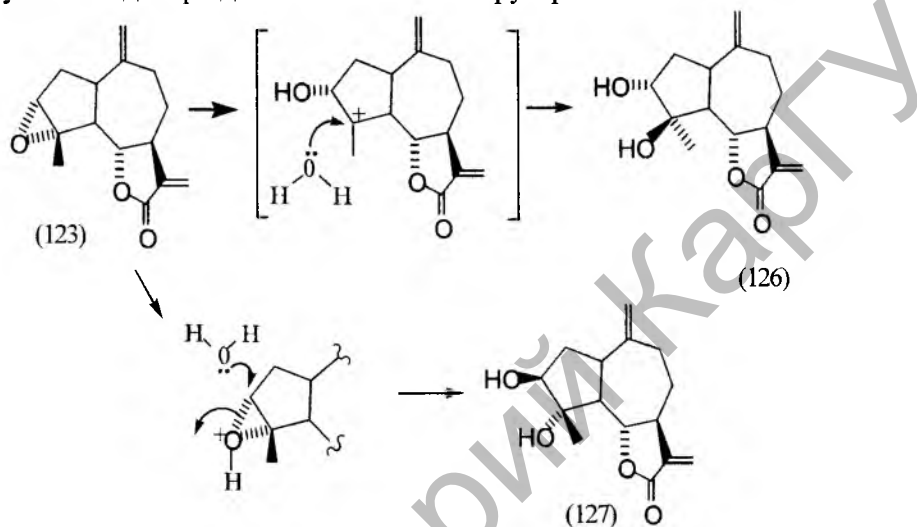


Рисунок 36 – Механизм кислотного раскрытия эпoxidного цикла (123).

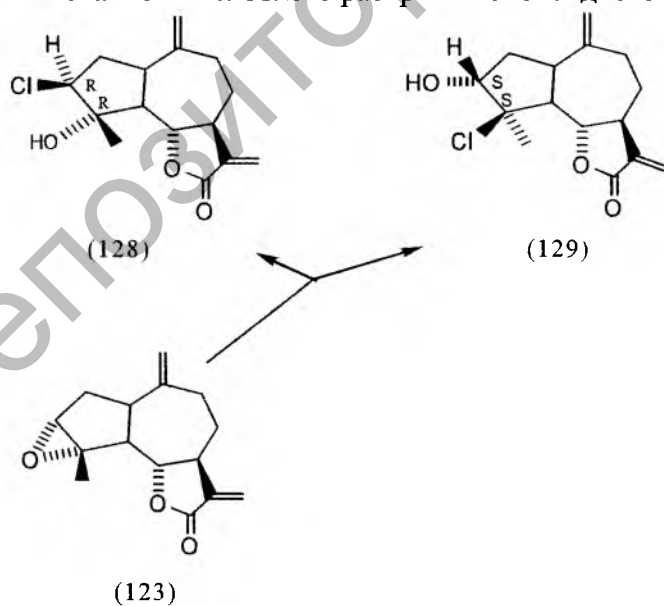


Рисунок 37- Реакция эстафиатина (123) с сухим хлористым водородом.

Таблица 8 - Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для эстафиати-на (123) и его производных (128)- (134).

Протоны	Соединения							
	(123)	(128)	(129)	(130)	(131)	(132)	(133)	(134)
Me-4	1,53 с.	1,34 с.	1,51 с.	1,56 с.	1,50 с.	1,53 с.	1,56 с.	1,53 с.
H-3	3,28 уш.с.	4,23 к. (12,5; 7)	3,94 уш.д (3)	3,28 уш.с.	3,75 уш.с.	2,84 уш.с.	2,90 уш.с.	2,84 уш.с.
H-6	4,01 к. (10,5;9)	4,17 к. (11,5;9)	4,23 к. (10,5;9)	4,0 тр.	3,95 тр. (10)	3,34 тр. (10)	3,18 тр. (10)	3,03 уш. тр. (9)
H-13a	5,42 д. (3,5)	5,58 д. (3,5)	5,58 д. (3)	5,40 д. (2,5)	2,67 м.	5,41 д. (3)	2,50 д. (3)	2,53 м.
H-13б	6,12 д. (3,5)	6,26 д. (3,5)	6,20 д. (3)	6,1 д. (2,5)	2,67 м.	6,21 д. (3)	2,50 м.	2,53 м.
H-14a	4,78 уш.с.	5,01 уш.с.	4,94 д. (1)	4,78 уш.с.	4,75 уш.с.	4,53 уш.с.	4,56 уш.с.	4,50 уш.с.
H-14б	4,78 уш.с.	5,08 уш.с.	4,94 д.(1)	4,90 уш.с.	4,82 уш.д.	4,45 уш.с.	4,64 уш.с.	4,56 уш.с.
Другие Протоны				CONH(CH ₂) ₂ OH; 2,14 уш. тр.(1H), (7,5) 2,17 уш.с. (4H)	HN(CH ₂) ₂ OH 3,50 уш.с.(1H), 2,10 уш.с. (4H)	CONH CH ₃ ; 2,52 уш.с.(1H), 1,84 с. (3H)	HNCH ₃ ; 2,70 уш.с.(1H), 1,90 с. (3H)	NCH ₂ Ph -3,43 с.(1H), 7,09 уш.с. (5H)

Как видно из схемы (рисунок 37), реакция также является регио- и стереоселективной, она протекает только по α -ориентированному эпиксидному циклу, которая (в отличие с серной кислотой) раскрывается в основном по типу S_N2 – реакции (по образованию основного продукта). Ассиметрические центры C₃ и C₄ в молекуле (128) имеет конфигурацию 3(R), 4(R), а в (129) – 3(S), 4(S). Аналогичный результат был получен нами при взаимодействии эстафиатина с газообразным хлористым водородом в метаноле, также приводящей к изомерным хлоргидринам (128) и (129), но с выходами 80 и 15% соответственно [155]. Очевидно, что этому послужило изменение природы реакционной среды.

2.2.1.2 Реакции нуклеофильных присоединений аминов к эстафиатину и эстафиатону

Гваянолид эстафиатин (123), выступая в качестве реакционноспособных винилогичных карбонильных соединений (наличие α,β -ненасыщенного γ -лактонного цикла) представляет большой интерес с точки зрения изучения реакции нуклеофильных присоединений и получения новых потенциально биологически активных гетероатомсодержащих производных.

Нами были изучены реакции нуклеофильных присоединений различных аминов (в зависимости от увеличения их основности) к эстафиатину и установлено, что реакционная способность эстафиатина отличается от других винилогичных соединений, прежде всего регио- и стереоселективностью процессов и зависит от природы реагирующих аминов. Все реакции проводились при одинаковых условиях [140-153].

Так, реакция эстафиатина (123) с первичными алифатическими аминами - моноэтаноламином и метиламином в среде этанола при температуре 25-30⁰С приводит к образованию как продуктов прямого нуклеофильного присоединения (реакция аминотиза) - гидроксимидам (130) и (132) с выходами 65 и 53%, так и продуктов сопряженного присоединения по Михаэлю -аминоаддуктам (131) и (133) с выходами 20 и 30 % (рисунок 38). Реакция эстафиатина (123) с бензиламином приводит только к аминоаддукту (134) с количественным 96% -ным выходом.

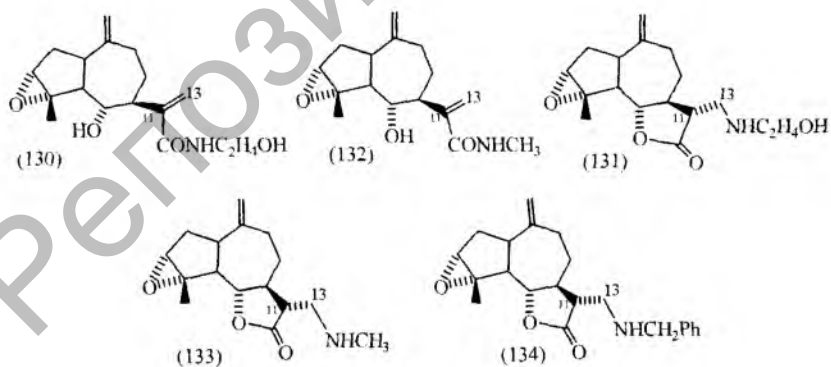


Рисунок 38 - Синтезированные аминопроизводные эстафиатина (123)

Моноэтаноламин (131) является кристаллическим веществом состава C₁₇H₂₅O₄N с температурой плавления 135-137⁰ (из спирта) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} - 18^0$ (с 0,01; этанол). В ИК-спектре (131) наблюдаются полосы поглощения C-N (1130 см⁻¹) и гидроксильной

(3530 cm^{-1}) групп, а также полосы поглощения карбонильной группы лактона (1780 cm^{-1}). В спектре ЯМР- ^1H (таблица 8) наблюдаются характерный сигнал для протонов при C_3 в виде уширенного синглета при 3,75 δ , сигнал метильной группы при C_4 в виде синглета при 1,50 δ . Кроме того, присутствуют протон Н-6 лактона в виде триплета при 3,95 δ ($J=10$ Гц), а протоны экзометиленовой группы при H_{14} в виде двух уширенных синглета при 4,75 и 4,82 δ , протоны сигналов Н-13 отмечается в виде мультиплета при 2,67 δ смещенный в сильное поле. Моноэтаноламид (130) также является кристаллическим веществом состава $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ с температурой плавления 156-158 $^{\circ}$ (из спирта) и удельным вращением $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 38^{\circ}$ (с 0,016; этанол). По данным ИК-спектра установлено что, в молекуле (130) присутствуют гидроксильная группа (3530 cm^{-1}), карбонил амидной группы (1660 cm^{-1}). В ЯМР- ^1H спектре (таблица 8) отмечается сигнал характерный протонам при C_3 в виде уширенного синглета 3,28 δ , наблюдается сигнал метильной группы C_4 в виде синглета при 1,56 δ , сигнал гем-гидроксильного протона при C_6 в виде триплета при 4,0 δ ($J=10$ Гц), сигнал протона NH в виде триплета при 2,14 δ , а также сигналы протонов экзометиленовой группы в виде двух дублетов при 5,4 и 6,1 δ ($J=2,5$ Гц). Метиламин (133) имеет состав $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$. является кристаллическим веществом с т.пл. 138-140 $^{\circ}\text{C}$ (спирт), R_f 0,48 (ТСХ этилацетат-бензол, 3:2) и удельным вращением $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 34^{\circ}$ (с 0,015; этанол). В ИК-спектре (133) наблюдаются полосы поглощения карбонила лактона (1780 cm^{-1}), C-N (1180 cm^{-1}). В ЯМР- ^1H спектре (таблица 8) наблюдаются сигнал протона Н-3: уширенный синглет при 2,9 δ , сигналы метильных протонов при C_4 в виде синглета при 1,56 δ . Из-за полярности амино-группы сигнал лактонного протона Н-6 в виде триплета ($J=10$ Гц) смещен в сильное поле и наблюдается при 3,18 δ . Два уширенных синглета при 4,56 и 4,64 δ отнесен экзометиленовым протонам C_{14} , сигналы протонов при C_{13} отмечается в виде мультиплета при 2,50 δ . Кроме того, присутствуют сигналы протонов аминогруппы в виде уширенного синглета при 2,70 δ и синглета 1,90 δ . Метиламид (132) также является кристаллическим веществом состава $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ с температурой плавления 176-178 $^{\circ}$ (из спирта) и удельным вращением $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 101^{\circ}$ (с 0,1; этанол). В ИК-спектре данной молекулы наблюдаются полосы поглощения гидроксильной группы (3530 cm^{-1}), амидной группы (1160, 3400 cm^{-1}). В ЯМР- ^1H спектре (таблица 8) наблюдаются сигнал метильных протонов при C_4 в виде синглета при 1,53 δ , сигнал эпоксидного протона H_3 - в виде уширенного синглета при 2,84 δ . Кроме того, два уширенных синглета отнесен

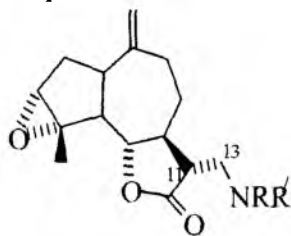
про-тонам экзометиленовой группы С-14 при 4,53 и 4,45 δ, наблюдаются сигналы протонов экзометиленовой группы С13 в виде двух дублетов при 5,41 и 6,21 δ.. Сигнал протона Н₆ – в виде триплета при 3,34 м.д. Два уширенных синглета при 4,53 и 4,45 δ отнесен экзометиленовым протонам. Присутствуют сигналы протона метиламидного фрагмента в виде уширенного синглета при 2,52 δ и синглета 1,84 δ.

Как видно из схемы реакции (рисунок 38), присоединение по Михаэлю проходит полностью стереоселективно – образуются только стереоизомеры с α-ориентированным углеродным атомом С-13. Из обеих конкурирующих реакций вторая, протекающая по механизму сопряженного нуклеофильного присоединения, очевидно имеет несколько большую энергию активации.

По аналогии с первичными алифатическими аминами можно было бы ожидать конкурирующей атаки бензиламином в основном по наиболее реакционноспособной карбонильной группе эстафиатина, однако, был получен только продукт сопряженного присоединения - аминоксид (134) с количественным 96 %-ным выходом (рисунок 38). Реакция Михаэля протекает полностью регио- и стереоселективно, с образованием С₁₃- α стереоизомера (134). Бензиламин (134) является кристаллическим веществом состава С₂₂Н₂₅О₃Н с т.пл. 87-90 °С (спирт) и удельным вращением $[\alpha]^{22}_D -122^0$ (с 0,05; хлороформ). В ИК-спектре данной молекулы наблюдаются полосы поглощения С-Н (1185 см⁻¹), двойной связи (1640 см⁻¹). В ЯМР-¹Н спектре (134) (таблица 8) сигнал ароматического цикла наблюдаются в виде уширенного синглета при 7,09 δ. Сигналы протонов метильной группы при С4 присутствуют в виде синглета при 1,53 δ. Уширенный синглет при 2,84 δ. отнесен сигналу протона эпоксидной группы. Сигнал лактонного протона Н-б наблюдается в виде триплета при 3,03 δ.(J=9 Гц). Кроме того, сигналы экзометиленового протона наблюдаются при 4,50 и 4,56 δ в виде уширенного синглета, а протоны аминогруппы при С13 - в виде синглета при 3,43 δ.

Учитывая, что вторичные алифатические амины являются, как известно наиболее основными, а значить и более реакционноспособными нуклеофильными реагентами, чем первичные, с большей уверенностью можно было бы ожидать их региоселективное присоединение по карбонильной группе эстафиатина, с образованием продуктов амминолиза. Однако реакции эстафиатина (123) с диэтаноломином, диэтиламином, диметиламином, пиперидином и морфолином в среде этилового спирта при 25-30⁰С, гладко и региоспецифично осуществляются по активированной двойной связи

C₁₁-C₁₃ (по реакции Михаэля) и исключительно приводят с высокими 85-95% -ными выходами к аминокаддуктам (135-139) с α-ориентированным C₁₃-атомом.



(135) RR' = -CH₃

(138) RR' = -(CH₂)₅-

(136) = -C₂H₅

(139) = -C₂H₄OH

(137) = -(CH₂)₂O(CH₂)₂-

Полученные аминокаддукты (135-139) являются хиральными кристаллическими веществами. Данные спектров ЯМР-¹H приведены в таблице 9.

По всей вероятности, прохождение региоспецифичного нуклеофильного присоединения по Михаэлю в реакциях эстафиатина с вторичными алифатическими и первичными жир-ноароматическими аминами, контролируется также и природой самих аминов, а именно их жесткими и мягкими основными свойствами. Поэтому данную закономерность, более объективно можно объяснить с позиции концепции ЖМКО.

Очевидно, что вышеуказанные амины относятся к пограничным основаниям, таким как анилин, пиридин и др. Поэтому, в данных условиях эти амины, проявляя свойства мягких оснований, региоспецифично взаимодействуют с мягким электрофильным атомом углерода C₁₃ эстафиатина, образуя только продукты сопряженного присоединения.

Таблица 9 - Величины химических сдвигов (δ, м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для эстафиатина (123) и его производных (135)- (139).

Протоны	Соединения					
	(123)	(135)	(136)	(137)	(138)	(139)
Me-4	1,53 с.	1,56 с.	1,56 с.	1,59 с.	1,56 с.	1,20 д.
H-3	3,28 уш.с.	2,09 уш. с.	3,31 уш. с.	2,89 уш. с.	2,87 уш. с.	-
H-6	4,01 к.(10,5;9)	3,12 тр. (10)	4,0 уш. тр. (10)	3,12 тр. (10)	3,12 тр. (10)	3,18 тр. (10)
H-13a	5,42 д.(3.5)	2,37 д. д. (8;9)	2,43 м.	2,01 м.	2,50 уш. д. (2.5)	3,87 уш. с.
H-13б	6,12 д.(3.5)	2,65 д. д. (8;9)	2,43 м.	2,01 м.	2,65 уш. д. (2.5)	3,87 уш. с.
H-14a	4,78 уш.с.	4,53 д. (3)	4,87 уш. с.	4,39 д. (2.5)	4,53 д. (2,5)	4,65 д. (2.5)

Н-146	4,78 уш.с.	4,53 д. (3)	4,87 уш. с.	4,39 д. (2,5)	4,53 д. (2,5)	4,65 д. (2,5)
Другие прото- ны	-	$N(CH_3)_2$; 1,89 с.(6H),	$N(CH_2CH_3)_2$; 2,18 м.(4H), 0,93 тр. (6H. 9)	$N(CH_2)_2O$ (CH_2) ₂ ; 3,37 уш. тр. (8H, 4)	$-N(CH_2)_5-$; 2,78 уш. с. (10H)	$N(CH_2CH_2OH)_2$; -3,51 уш. с.(4H)

Гваянолид эстафиатон (124) (синтезированный по разработанной нами методике, раздел 2.2.1.1) также относится к реакционноспособным винилогичным карбонильным соединениям и представляет интерес с точки зрения изучения не только реакций нуклеофильных присоединений по Михаэлю, но и практически значимых реакций конденсации Кневенагеля, а также получения новых потенциально биологически активных азот-содержащих производных.

Нами были изучены реакции конденсации эстафиатона с известными «жесткими» замещенными аминами и выявлено, что реакционная способность эстафиатона также отличается от подобных карбонильных соединений, прежде всего стереоспецифичностью процесса и зависит от природы реагирующих замещенных аминов.

Так, реакция эстафиатона (124) с гидрохлоридами фенилгидразина и семикарбазида в присутствии ацетата натрия в этаноле при кипячении протекает гладко и региоспецифично, с образованием целевых продуктов конденсации - фенилгидразона (140) и семикарбазона (141) с высокими 82 и 84%-ными выходами (рисунок 39).

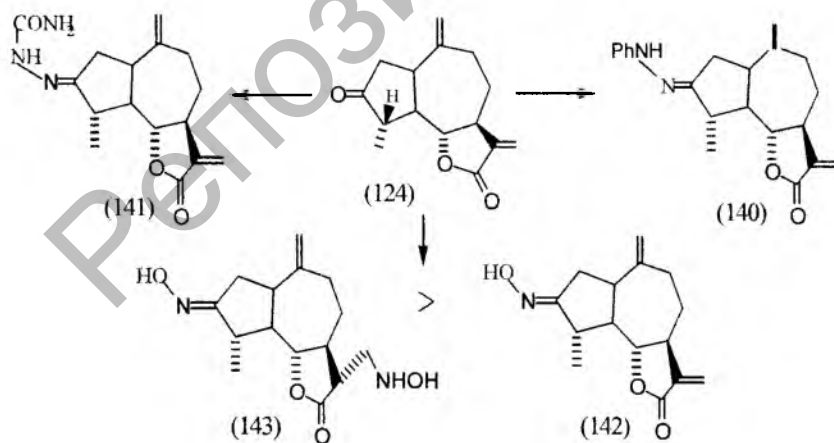


Рисунок 39 - Реакции эстафиатона (124) с замещенными аминами.

Фенилгидразон (140) является кристаллическим веществом состава состав $C_{21}H_{24}O_2N_2$ с температурой плавления $198-200^{\circ}C$ (эфир) и удельным вращением $[\alpha]^{22}_D -51^{\circ}$ (с 0,015; хлороформ). В ИК-спектре данной молекулы отсутствует полоса поглощения карбонила при C_3 , а наблюдается полоса поглощения $C=N$ связи (1660 см^{-1}), ароматического ядра ($1600,1510\text{ см}^{-1}$). Данные спектров ЯМР- 1H приведены в таблице 10.

Семикарбазон (141) также является кристаллическим веществом состава состав $C_{16}H_{21}O_3N_3$ с температурой плавления $156-158^{\circ}C$ (спирт) и удельным вращением $[\alpha]^{22}_D -13^{\circ}$ (с 0,001; спирт). В ИК-спектре данной молекулы отсутствует полоса поглощения карбонила при C_3 , а наблюдается полоса поглощения $C=N$ связи (1655 см^{-1}), карбонила амидной группы (1690 см^{-1}). Данные спектров ЯМР- 1H приведены в таблице 10.

Таблица 10- Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для эстафиатина (123) и его производных (140)- (144).

Протоны	Соединения					
	(123)	(140)	(141)	(142)	(143)	(144)
Me-4	1,53 с.	1,0 д. (7,5)	1,53 с.	1,22 д. (6)	1,22 д. (6)	1,52 д. (6)
H-3	3,28 уш.с.	-	3,28 уш.с.	-	-	-
H-4	-	-	-	2,50 м.	2,50 м.	2,50 м.
H-6	4,01 к. (10,5;9)	4,03 тр. (10)	4,01 к. (10,5;9)	4,05 к. (10,5;9)	4,05 к. (10,5;9)	4,03 тр. (10)
H-13a	5,42 д. (3,5)	5,46 д. (3)	5,42 д. (3,5)	3,34 д. (10;5)	3,34 д. д. (10;5)	5,46 д. (3)
H-13б	6,12 д. (3,5)	6,12 д. (3)	6,12 д. (3,5)	3,48 д. (10;5)	3,48 д. д. (10;5)	6,21 д. (3)
H-14a	4,78 уш.с.	4,96 уш. с.	4,78 уш.с.	4,74 уш.с.	4,74 уш.с.	4,84 уш.с.
H-14б	4,78 уш.с.	5,09 уш. с.	4,78 уш.с.	4,74 уш.с.	4,74 уш.с.	4,90 уш.с.
Другие протоны	-	Аром. кольцо; 7,43 м. (5H)	-	C-NHON; 3,60 уш. тр. (1H)	C=NOH; 4,30 м. (1H)	-

Как видно из схемы (рисунок 39), реакция протекает стереоспецифично с образованием только *E*-стереоизомеров. Изучение реакции конденсации эстафиатона (123) с гидроксил-амином, также является важным, поскольку на его основе можно легко синтезировать

практически значимые водорастворимые соли аминов эстафиатина (см. восстановление оксимсантиона, раздел 2.3.1.3).

По аналогии с фенилгидразином и семикарбазидом (в тех же условиях) можно было бы ожидать прохождение региоспецифичной реакции оксимирования эстафиатона, однако, гидроксиламин реагирует по-другому и в результате взаимодействия образуется не только оксим (142), но и продукт tandemных реакций Михаэля и конденсации – соединение (143) с выходом 56%. При этом, выход целевого оксима (142) составляет всего 24%. Подобный результат был получен и в реакции оксимирования сантиона (см. раздел 2.3.1.1).

Оксимэстафиатина (142) является кристаллическим веществом состава $C_{15}H_{19}O_3N$ с температурой плавления 141-143⁰C (спирт) и удельным вращением $[\alpha]^{22}_D +67^\circ$ (с 0,005; этанол). В ИК-спектре отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при C_3 , а наблюдается полоса поглощения $C=N$ связи оксимной группы при 1650 cm^{-1} , кроме того, отмечается полоса поглощения OH оксима (3260), а также карбонильной группы лактонного цикла при 1780 cm^{-1} . Данные спектров ЯМР-¹H приведены в таблице 10.

Соединение (143) также является кристаллическим веществом состава $C_{15}H_{21}O_4N_2$ с температурой плавления 181-183⁰C (этиловый спирт) и удельным вращением $[\alpha]^{22}_D +70^\circ$ (с 0,005; этанол). В ИК-спектре присутствует полоса поглощения оксимной группы (1660, 3260 cm^{-1}), наблюдается полоса поглощения гидроксиминовой группы (3020 и 3480 cm^{-1}), а также карбонильной группы лактонного цикла при 1780 cm^{-1} . В ЯМР-¹H спектре (143) (таблица 10) не наблюдаются сигналы протонов экзометиленовой группы сопряженной с карбонилем лактонного цикла, однако присутствуют протоны атома C_{13} в виде дублета дублетов при 3,34 и 3,48 м.д., с константой спин-спинового взаимодействия 10 и 5 Гц. Кроме того, отмечается сигнал протона NH гидроксилamina в виде уширенного мультиплета при 4,30 м.д. Сигнал лактонного протона $H-6$ наблюдается в виде квартета при 4,05 м.д. ($J=10,5$; 9 Гц). Сигналы протонов метильной группы при C_4 присутствуют в виде дублета при 1,22 м.д. с $J=6$ Гц. Уширенный синглет при 4,74 δ отнесен сигналу протонов экзометиленовой группы при C_{10} .

2.2.1.3 Направленные синтезы на основе эстафиатина

В связи с полифункциональностью и хиральностью, а также повышенной реакционной способностью гваянолид эстафиатин является интересным и перспективным объектом для направленного синтеза новых хиральных биологически активных соединений [140-153].

С целью направленного синтеза практически значимых производных эстафиатина, в частности, молекулы содержащей в своей структуре линейную сопряженную диеновую систему (потенциальный алкилирующий центр) было осуществлено взаимодействие эстафиатина (123) с эфиром трехфтористого бора в хлороформе при комнатной температуре (по разработанной нами методике, см. раздел 2.2.1.1), приводящее к эстафиатону (124) с количественным 98 % -ным выходом (рисунок 40), а также его α -бromирование по C-2 (кислый протон) в хлороформе в присутствии уксусной кислоты и *in situ* стадию дегидро-бromирования с образованием целевого диенона (144), выход которого составил 66 % в расчете на исходный эстафиатин (123).

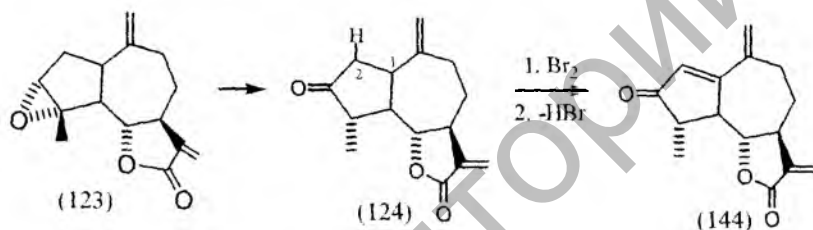


Рисунок 40- Направленный синтез диенона (144).

Потенциально противоопухолевое соединение (144) является хиральным кристаллическим веществом состава $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ с температурой плавления $123-125^\circ \text{C}$ (этилацетат) и удельным вращением $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -13^\circ$ (с 0,002; хлороформ). В ИК-спектре данной молекулы присутствуют полосы поглощения карбонильной группы линейного диенонового фрагмента (1700 cm^{-1}), отмечаются полосы поглощения карбонильной группы γ -лактонного цикла в области 1760 cm^{-1} и двойных связей при $1640, 1660 \text{ cm}^{-1}$. В спектре ЯМР- ^1H (таблица 10) наблюдаются сигналы протонов вторичной метильной группы при C_4 в виде дублета с центром при 1,52 м.д. и $J=6 \text{ Гц}$, лактонного протона H_6 в виде триплета при 4,03 м.д. ($J=10 \text{ Гц}$). Кроме того, присутствуют сигналы протонов сопряженной экзометиленовой группы при C_{13} –два дублета при 5,46 и 6,21 м.д. ($J=3 \text{ Гц}$), сигналы протонов экзометиленовой группы при C_{14} (в виде

двух уширенных синглетов при 4,84 и 4,90 м.д.) смещенные с таковым, в слабое поле на 0,12 м.д., вследствие сопряжения с новой двойной связью при C₁-C₂.

Другим эффективным алкилирующим центром является бис-(β-хлорэтил) аминный фрагмент (как известно, он является структурной основой целого класса синтетических алкилирующих противоопухолевых препаратов). С целью синтеза производного с такой алкилирующей группой нами разработано и осуществлено регио- и стереоспецифичное аминирование по реакции Михаэля (как показано в разделе 2.2.1.2) эстафиатона (124) (синтезированное по разработанной нами методике см. раздел 2.2.1.1) диэтаноломином в этиловом спирте при слабом нагревании. В результате чего было получено β-гидрокси-аминопро-изводное (145) с 86 %-ным выходом.

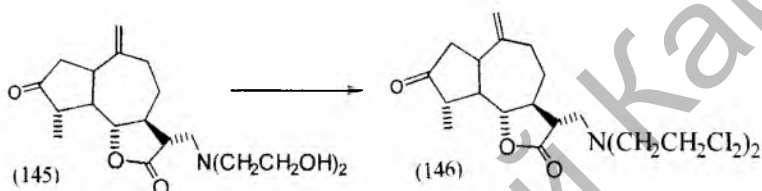


Рисунок 41 – Направленный синтез бис-(β-хлорэтил) амина эстафиатина (146).

β-Гидрокси-аминопроизводное (145) является кристаллическим веществом состава C₁₉H₂₉O₅N с температурой плавления 175-177 (из этанола). В ИК-спектре данной молекулы присутствуют полосы поглощения гидроксильной группы (3400 см⁻¹), полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1770 см⁻¹). В спектре ЯМР-¹H (таблица 11) наблюдается характерный сигнал метильных протонов при C₄ в виде дублета с центром при 1,20 м.д. (KCCB 6 Гц), сигнал протона H₄ в виде мультиплета при 2,50 м.д., сигнал протона H₆ в виде триплета при 3,18 с J=10 Гц. Кроме того, присутствуют сигналы протонов C₁₃ в виде уширенного синглета с центром при 3,87 м.д., сигналы экзометиленовых протонов C₁₄ в виде дублета центром при 4,65 м.д. с J=2,5 Гц, а также наблюдается характерный сигнал гидроксильных протонов аминогруппы - в виде уширенного синглета с центром при 3,51 м.д. с интенсивностью 4H.

Дальнейшее хлорирование β-гидрокси-аминопроизводного (145) с SOCl₂ в бензоле при комнатной температуре приводит к конечному бис-этилхлорамину (146) с выходом 80 % (рисунок 41). Бис-этилхлорамин (146) является оптически активным кристаллическим веществом состава C₁₉H₂₇O₃NCI₂ с температурой плавления 203-205⁰ С

(из диэтилового эфира) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} +39^\circ$ (с 0,007; хлороформ). В ИК-спектре данной молекулы присутствуют полосы поглощения C-N связи (1310 см^{-1}), полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1780 см^{-1}) и двойной связи (1635 см^{-1}).

Таблица 11- Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для эстафиатина (123) и его производных (145)- (148).

Протоны	Соединения				
	(123)	(145)	(146)	(147)	(148)
Me-4	1,53 с.	1,20 д. (6)	1,20 д. (6)	1,18 с.	1,21 с.
H-3	3,28 уш.с.	-	-	3,75 тр. (5)	3,70 тр. (5)
H-4	-	2,50 м.	2,50 м.	-	-
H-6	4,01 к.(10,5;9)	3,18 тр. (10)	3,18 уш. тр. (10)	3,87 тр.(10)	3,90 тр. (10;5)
H-13a	5,42 д.(3.5)	3,87 уш. с.	2,96 уш. с.	5,43 д. (2,5)	4,84 д. (2,5)
H-13б	6,12 д.(3.5)	3,87 уш. с.	2,96 уш. с.	6,15 д. (2,5)	6,0 д. (2,5)
H-14a	4,78 уш.с.	4,65 д. (2,5)	4,84 уш. с.	5,93 уш. с.	5,71 уш. с.
H-14б	4,78 уш.с.	4,65 д. (2,5)	4,53 уш. с.	5,93 уш. с.	5,71 уш. с.
Другие протоны	-	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ 3,51 уш. с.(4H)	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 4,18 м.(4H)	N- CCH ₃ -1,23 с (6H)	Аром. ядро 7,06 уш. с. (10H)

В спектре ЯМР- ^1H (146) (таблица 11) наблюдается характерный сигнал метильных протонов при C4 в виде дублета с центром при 1,20 м.д. (КССВ 6 Гц), сигнал протона H4 в виде мультиплета при 2,50 м.д., сигнал протона H6 в виде триплета при 3,18 с $J=10$ Гц. Кроме того, присутствуют сигналы протонов C13 в виде уширенного синглета с центром при 2,96 м.д., сигналы экзометиленовых протонов C14 в виде уширенного синглета при 4,84 и 4,53 м.д., а также присутствуют сигналы метиленовых протонов аминогруппы - в виде мультиплета с центром при 4,18 м.д. с интенсивностью 4H.

С целью синтеза практически значимых *виц*-диамидных производных нами проведено взаимодействие эстафиатина (123) с ацето- и бензонитрилами в присутствии следовых количеств серной

кислоты при 0⁰С. В результате были получены *виц*-диамиды (147) и (148) с выходами 53 и 56%.

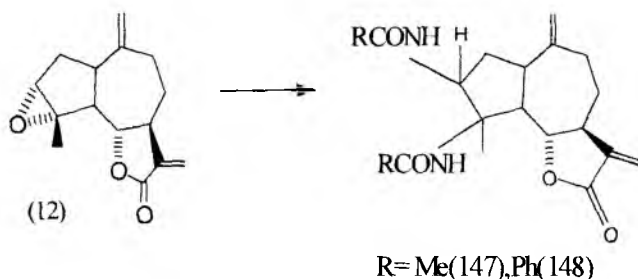


Рисунок 42- Направленный синтез хиральных *виц*-диамидов (147) и (148).

Виц-диамид (147) является оптически активным кристаллическим веществом состава C₁₉H₂₄O₄N₂ с температурой плавления 86-88⁰ С (из этанола) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} +19^{\circ}$ (с 0,001; хлороформ). В ИК-спектре данной молекулы присутствуют полосы поглощения С-Н связи (1310 см⁻¹), полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1780 см⁻¹) и двойной связи (1635 см⁻¹). Данные спектров ЯМР-¹Н (147) приведены в таблице 11.

Виц-диамид (148) является также хиральным кристаллическим веществом состава C₂₉H₃₀O₄N₂ с температурой плавления 108-110⁰ С (из этанола) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} +28^{\circ}$ (с 0,001; хлороформ). В ИК-спектре данной молекулы присутствуют полосы поглощения С-Н связи (1310 см⁻¹), полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1770 см⁻¹) и двойной связи (1640 см⁻¹). Данные спектров ЯМР-¹Н (148) приведены в таблице 11.

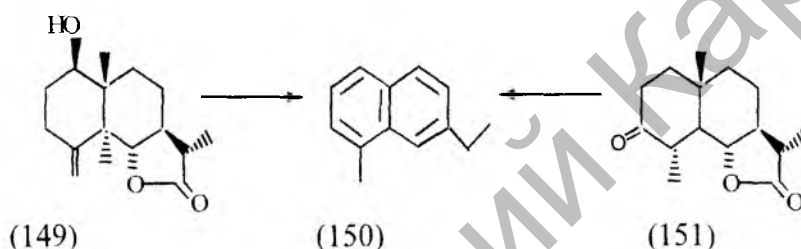
Как видно из схемы (рисунок 42), образование амидных групп в положении 3 и 4, по-видимому, происходит вследствие последовательных региоселективных реакций нуклеофильного замещения эпоксидного цикла нитрилами и гидроксирования с последующей *in situ* таутомеризацией промежуточных нитрилов.

2.3 Синтез и строение новых производных эвдесмановых сесквитерпеноидов

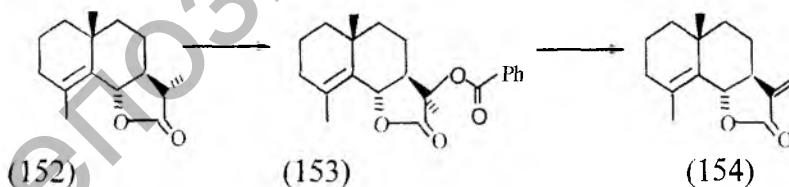
В настоящее время известно более 200 представителей сесквитерпеновых γ -лактонов эвдесмановой структуры [1,3-7].

Химические превращения эвдесмановых сесквитерпеноидов проводились в основном, с целью установления их строения и стереохимии, изучения различных реакций, синтеза новых биологически активных веществ.

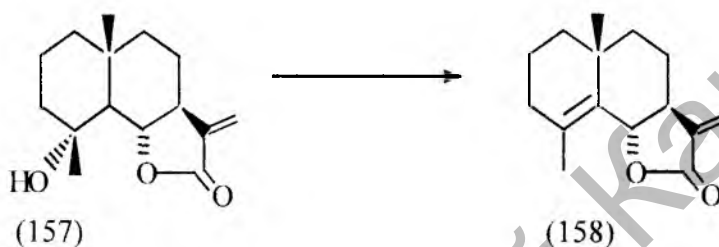
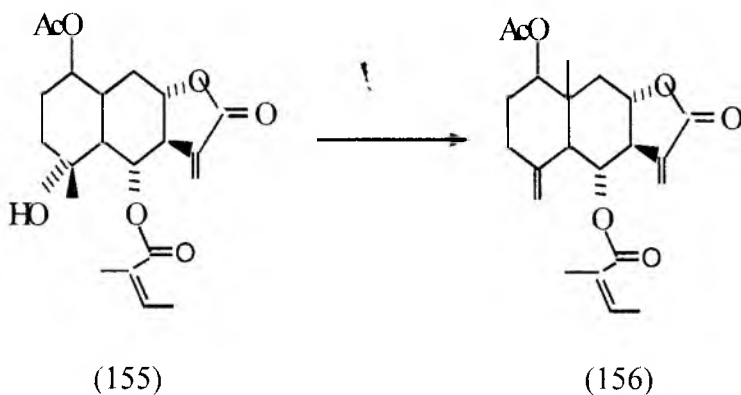
В работе [158, 159] исследована реакция пиролиза эвдесманолидов арсубина (149) и артепаулина (150) в присутствии селенового катализатора. В результате реакции образуется 4-метил-7-этилнафталин (151).



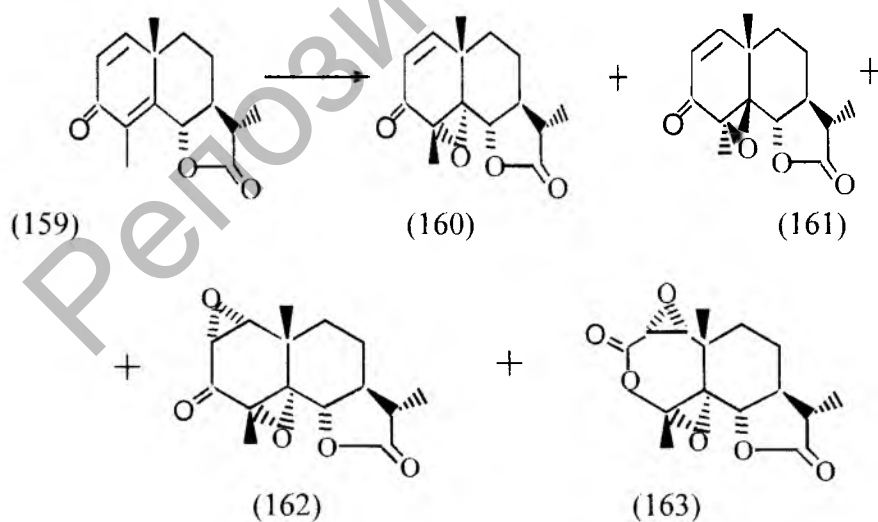
Грин с сотр. [160] провели избирательное дегидрирование эвдесманоида (152) до (+) арбускулина В (154), при взаимодействии (152) трифениллитий метаном и бензойным ангидридом в диметоксиэтаноле при 5°C , с последующим термоллизом при 450°C образовавшегося бензоата (153).



В работе [161, 162] исследованы реакции элиминирования трет-окси-группы ацетилтанапсина (155) и арбускулина А (157) хлористым тионилом. При этом образуются ацетилхризанин (156) и арбускулин В (158).

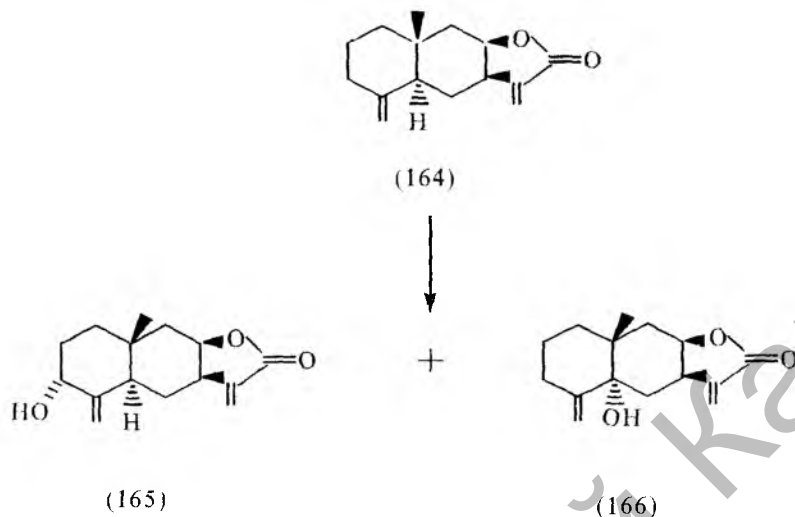


Эпоксицирование α -сантонина (159) *m*-хлорнадбензойной кислотой в присутствии 4,4-тиобис - (6-трет-бутил-3-метил) фенола в дихлорэтано при нагревании в течение 12 ч приводит к образованию смеси продуктов (160-163) [163]. При этом наряду с α - и β - эпоксидами (160) и (161) образуются диэпоксид (162) и продукт перегруппировки по Байеру-Виллигеру (163).

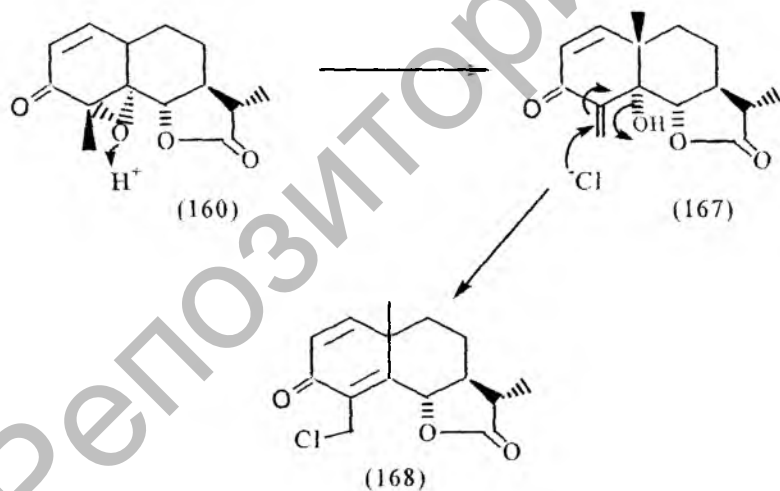


Для алантолактонов описано окисление с применением смеси диоксида селена и трет-бутилгидропероксида [164]. При этом

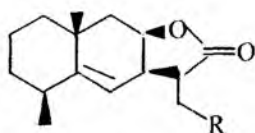
образуются продукты с аллильной, гидроксильной группой в положении C₅ или C₃. Так, при окислении изоалантолактона (164) получены изотелекин (165) и телекин (166).



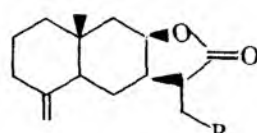
При взаимодействии α -эпокси-сантонина (160) с сухим хлористым водородом образуется 14-хлор-сантонин (168) [165].



В работе [166] исследованы взаимодействия алантолактона (169) и изоалантолактона (164) с глюкозаминоом и метилглюкозаминоом. Показано, что образуются аминопроизводные (170-173). Реакция протекает по α -метилу γ -лактонного цикла по типу Михаэля.



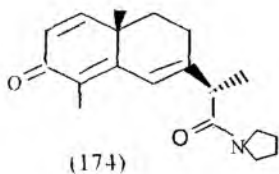
(169)



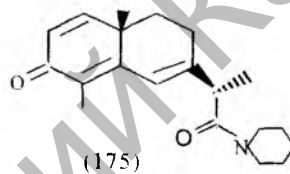
(164)

(170) R = -NHC₆H₁₁O₆(171) R = -N(CH₃)C₆H₁₁O₆(172) R = -NHC₆H₁₁O₆(173) R = -N(CH₃)C₆H₁₁O₆

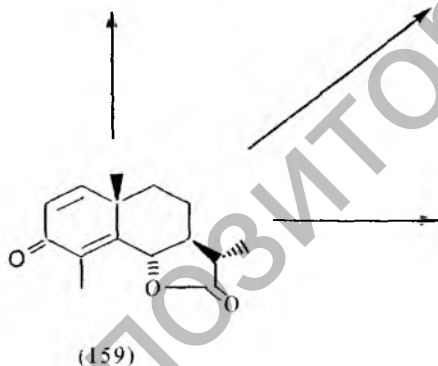
В работе [167] исследованы реакции аминолиза α -сан-тонина (159) с пиперидином, морфолином и пирролидином в бензоле и элиминирования полученных гидрокси-амидов хлористым мезилом в пиридине при 80⁰С. В результате синтезированы ненасыщенные амиды (174-176).



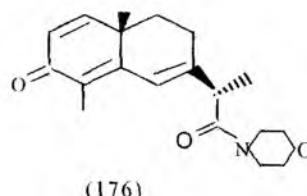
(174)



(175)

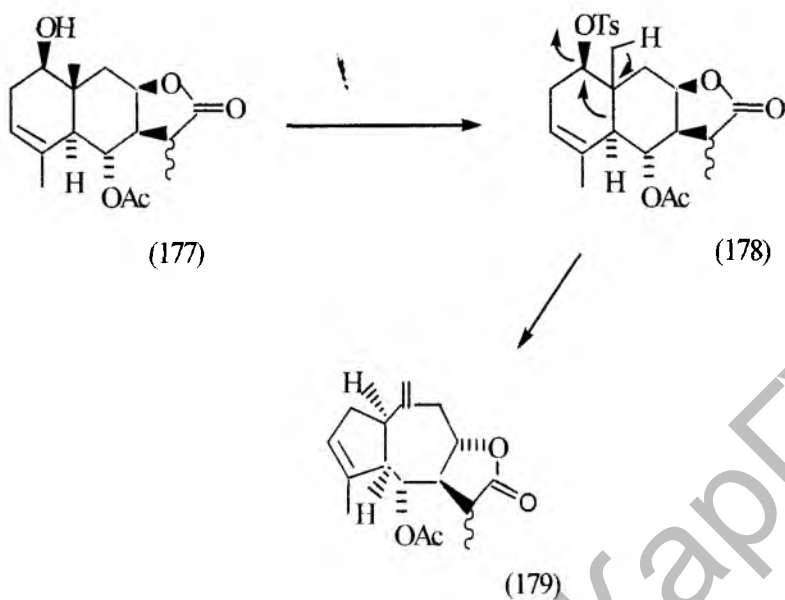


(159)

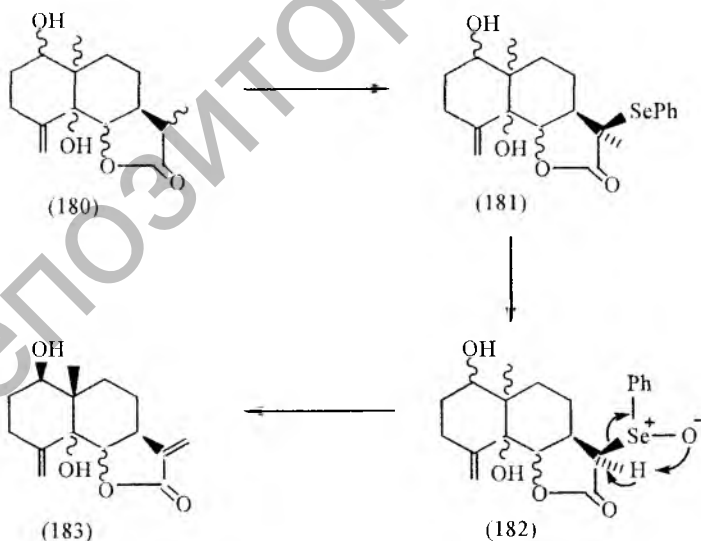


(176)

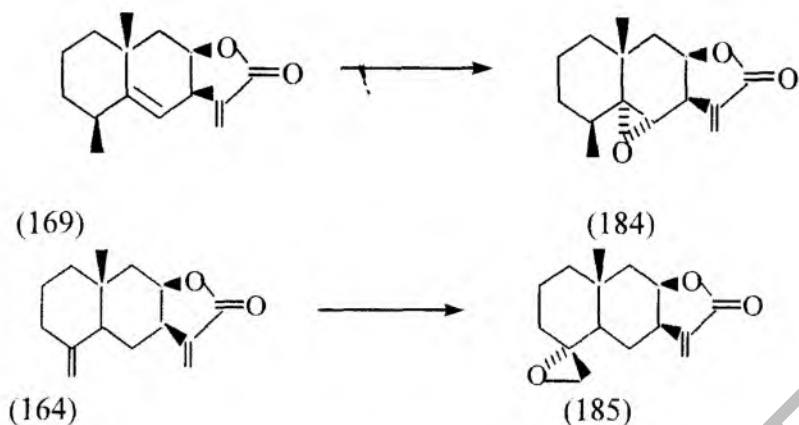
В работе [168] исследована структурная перегруппировка дигидроциклопиретрозина (177) приводящая, через тозилат (178), к гваянолиду (179). Тозилат (178) перегруппировывается в (179) при обработке основанием (используется коллидин).



Гонсалес с сотр. [169] провели селективное дегидрирование артемина (180). При взаимодействии (180) с диизопропил-амидом лития (ЛДА) и последующей обработке енолята дифенилселенидом образуется фенилселенид (181), который при окислении пероксидом водорода, через (182), приводит к танаетину (183).



Кульясов А.Т. с сотр. [170] исследовали эпоксирирование алантолактона (169) и изоалантолактона (164) м-хлорнад-бензойной, надуксусной и трифторнадуксусной кислотами. При этом получены эпоксиды (184) и (185) с выходами 80 и 76% соответственно.



В работах [171, 172] исследована диенон-фенольная перегруппировка α -сантонина (159) по Вагнеру-Меервейну. При обработке α -сантонина (159) дымящей соляной кислотой на холоду протекает перегруппировка с образованием десмотроп-осантонина (186).

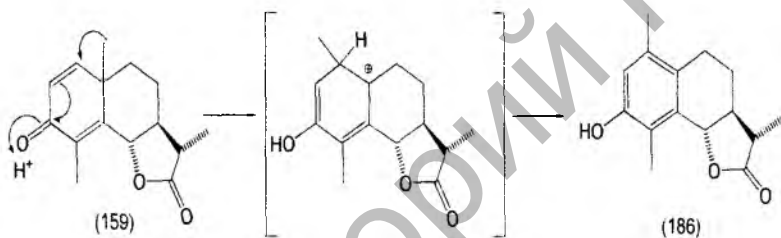
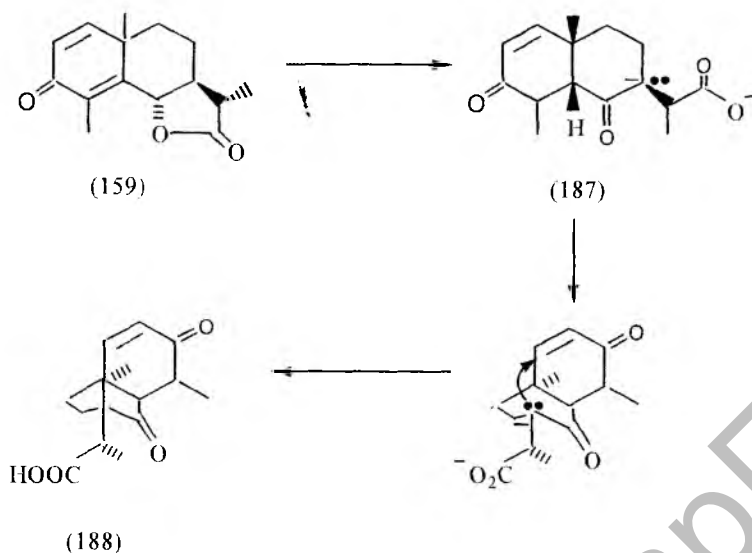
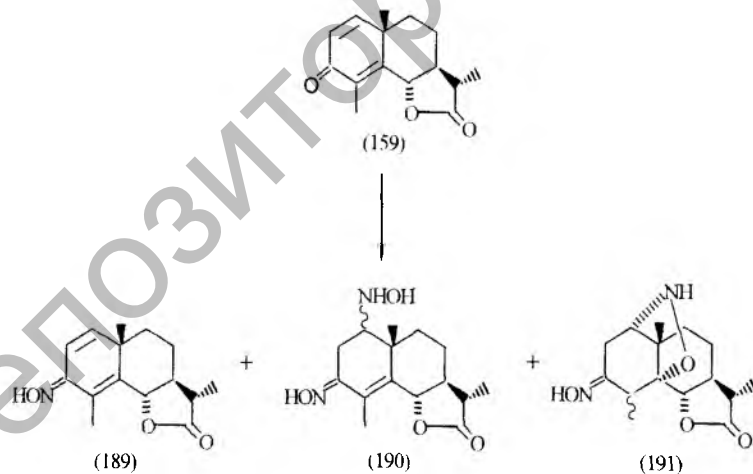


Рисунок 43- Диенон-фенольная перегруппировка α -сантонина (159) по Вагнеру-Меервейну.

Вудвард с сотр. [173] исследовали трансформацию α -сантонина (159) в сантановую кислоту (188). Реакция, промотируемая основанием, протекает через образование карбаниона (187), который претерпевая скелетную перегруппировку дает трициклическую сантановую кислоту (188).

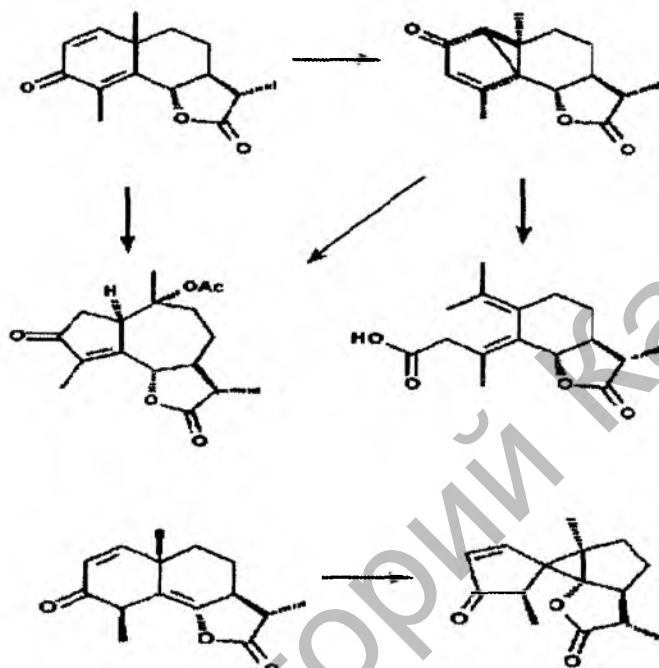


Едвард с сотр. [174] изучили реакцию α -сантонина (112) с солянокислым гидроксиламином в присутствии метилата натрия в метаноле. В результате реакции образуются оксим (189) и аддукты Михаэля: гидроксиламин-производное (190) и гетеро-циклическое соединение (191). Выход целевого оксима (189) в этих условиях не превышает 20 %.



В работе [101] рассмотрены ряд химических превращений сантонина (159). Автором обсуждены исследования по фотохимическому превращению сантонина (159) и его производных. Установлено, что природа продуктов, образующихся при таких процессах, в значительной степени зависят от применяемого растворителя.

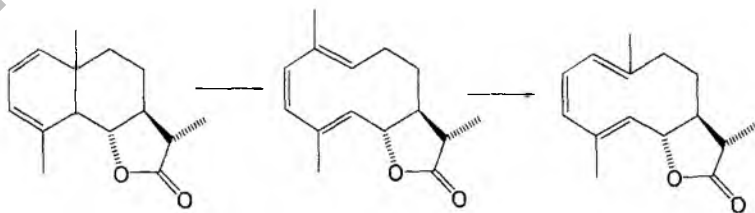
Так, облучение α -сантонина (159) в этаноле приводит к люмисантону (см. схему ниже), который в ходе дальнейшего фотохимического процесса, но уже в уксусной кислоте, превращается в фотосантониновую кислоту, имеющую элемановый скелет. Люмисантонин может быть получен из α -сантонина (159) химическим путем при обычном взбалтывании.



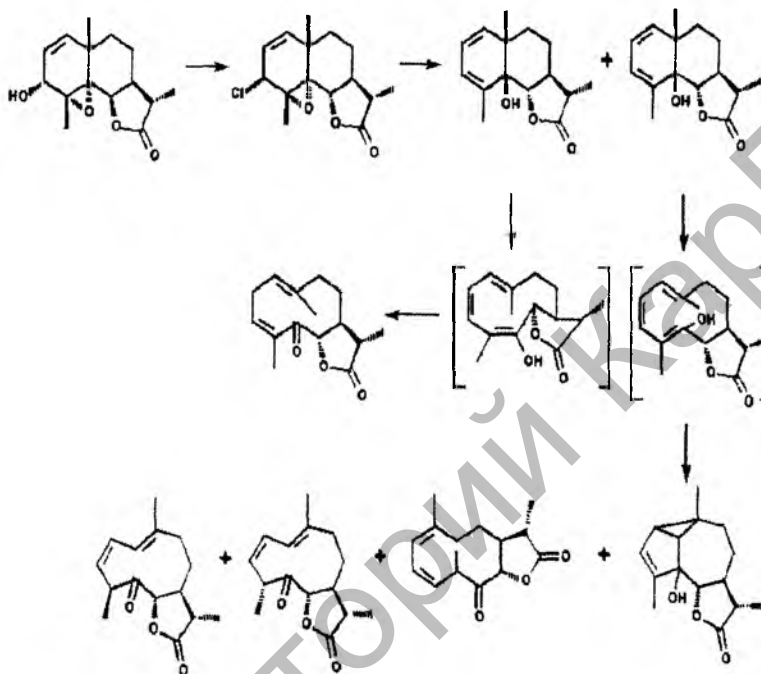
Показано, что если α -сантонин (159) облучать в уксусной кислоте, то сантонин трансформируется в гваянолид O-ацетил-изофотосантониновый лактон, часто используемый при синтезе различных терпеноидов. Этот гваяновый лактон образуется также при термоллизе люмисантонина (схема выше).

При фотохимическом превращении изомера сантонина получается спиропроизводное (схема выше).

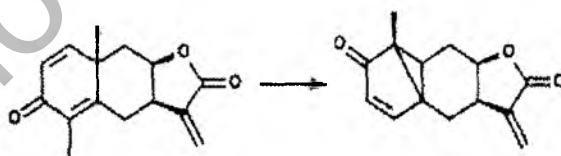
Образование гермакранолидов при фотохимическом превращении эвдесманонида происходит по следующей схеме.



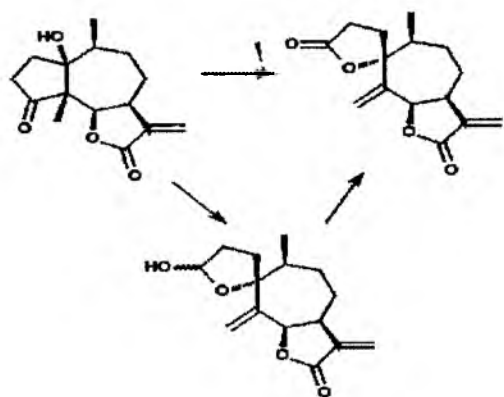
Хлорэпоксид, полученный из исходного соединения сантонина действием хлористого мезитила в пиридине на холоду, при обработке цинком и йодидом натрия переходят в изомерные диенолы (схема ниже), которые путем фотолитической инициированной электронной перегруппировки образуют диастереомерные гермакрановые диеноны, тетрациклическое соединение и конъюгированный диенон.



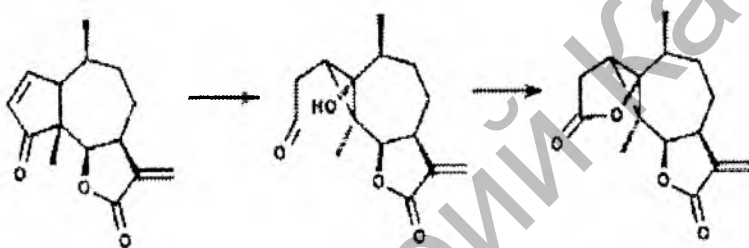
Вомогин при облучении в этаноле трансформируется в тетрациклическое соединение [101].



Псевдогваяновый лактон коронопилин при фотолитическом превращении превращается, как и при взаимодействии с надкислотами, в секоамброзанолиды. Первый из них образуется, если исходную молекулу облучать при 254 нм в бензоле и атмосфере азота, а второй — при фотолитическом превращении коронопилина при 350 нм в этилацетате в присутствии кислорода.



Интересную фотолитическую перегруппировку претерпевает сесквитерпеновый лактон партенин.

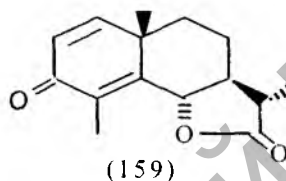


Репозиторий фарм

2.3.1 Синтез и строение новых производных эвдесманолида α -сантонина

Как было показано выше, одним из интересных направлений в химии природных эвдесмановых сесквитерпеноидов является исследование реакции присоединения и замещения, перегруппировки, изомеризации, гидролиза и др., а также направленного синтеза новых практически значимых производных.

В связи с этим, несомненный интерес представлял изучение химических превращений и направленный синтез новых практически значимых производных *транс*-эвдесманолида (-) - α -сантонина (159) [175-197]. α -Сантонин (159) является бесцветным кристаллическим веществом состава $C_{15}H_{18}O_3$ с температурой плавления 171-173 °С (из спирта) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} -178^\circ$ (с 0,2; метанол).



α -Сантонин (159) выделен из более чем 20 видов полыни (*Artemisia L.*) [3,18]. Является характерным компонентом широко распространенных в Казахстане видов полыни: *Art. gracilescens* Krasch. et Jlijin., *Art. pauciflora* Web., *Art. fragrans* Willd., *Art. saissanica* (Krasch) Filat., *Art. schrenkiana* Ledeb., *Art. nitrosa* Web. ex. Stechm [4] и является коммерческой продукцией Шымкентского химико-фармацевтического завода. По типу углеродного скелета α -сантонин (159) относится к *транс*-эвдесманолидам, где шестичленные циклы основного углеродного скелета сочленены в *транс*-положении и имеют устойчивую конформацию в форме кресла. Пространственное расположение ангулярной метильной группы при C10 и изопропильной группы лактонного кольца при C7 имеют одинаковую β -ориентацию. По характеру присоединения лактонного кольца α -сантонин принадлежит к нелинейным эвдесманолидам с насыщенным *транс*- γ -лактонным циклом в 6, 7-положении.

Сантонин обладает широким спектром биологической активности, в том числе обладает антимикробной, антиоксидантной, противоопухолевой, фунгицидной, рострегулирующей, мембранотропной активностью [109].

2.3.1.1 Реакции нуклеофильных присоединении аминов и спиртов к α -сантониону

Доступный и оптически чистый (-)- α -сантонин (159), представляет большой интерес с точки зрения изучения реакций нуклеофильных присоединений аминов и спиртов, а также синтеза новых, потенциально биологически активных азот- и кислородсодержащих производных, в том числе хиральных. Наибольший интерес вызывают реакции присоединения аминов и спиртов к сопряженной циклогексадиеноновой системе молекулы (системе с делокализованной химической связью), по структуре напоминающей кросс-сопряженное соединение, где поляризуемость связей ниже, чем в обычных α,β -ненасыщенных (т.е. ви-нилогичных) карбонильных соединениях. Но в то же время, как показывают данные литературы [172,173] и собственные результаты (см. ниже) циклогексадиеноновая система сантонина склонна к процессу ароматизации, например, легко подвергается в присутствии кислотных катализаторов диенон-фенольной перегруппировке по Вагнеру-Месервейну, с образованием ароматического соединения. Нами были изучены реакции сантонина с различными аминами [175-197]. Так, взаимодействие α -сантонина (159) с первичными алифатическими и жирноароматическими аминами: моноэтаноломином, метиламином и бензиламином в этанольной среде при кипячении приводит к образованию только продуктов аминолита лактонного цикла сантонина - 6-гидрокси-амидам (192), (193) и (194) с выходами 81, 74 и 50 % соответственно.

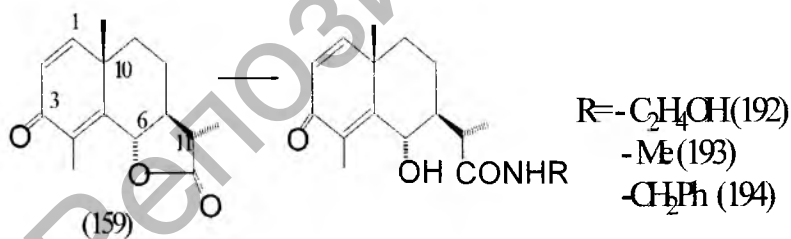


Рисунок 44- Синтез гидрокси-амидов сантонина (192-194).

Низкий выход гидроксиамида (194) (всего 50 %), очевидно, связан со слабыми основными свойствами бензиламина по сравнению с первичными алифатическими аминами.

Моноэтанолоамид сантонина (192) является кристаллическим веществом состава C₁₇H₂₄O₄N (R_f 0,24; ТСХ этилацетат-бензол, 3:2) с температурой плавления 134-137 °С (спирт этиловый) и $[\alpha]_D^{20} -121^\circ$ (с

0,1; этанол). В ИК-спектре данной молекулы (192) присутствуют полосы поглощения амидной группы ($1660, 3450 \text{ см}^{-1}$) и гидроксильной группы (3540 см^{-1}). В ЯМР- ^1H спектре (192) (таблица 12) (рисунок 46) наблюдаются сигналы протонов метильной группы при C_{10} в виде синглета при $1,03 \delta$, сигналы протонов метильной группы при C_4 – синглет при $2,69 \delta$, а также, сигналы вторичных метильных протонов при C_{11} в виде дублета при $1,37 \delta$ ($J=7,5 \text{ Гц}$), сигнал гем-гидроксильного протона при C_6 в виде уширенного дублета при $4,77 \delta$ ($J=11 \text{ Гц}$). Кроме того, отмечается сигнал, отнесенный к протону связанного с атомом азота моноэтанольного фрагмента – квартет при $3,55 \delta$ ($J=7,5$ и 7 Гц), сигналы метиленовых групп в виде квинтета при $3,78 \delta$ ($J=12,5; 5 \text{ Гц}$) и триплет при $4,01 \delta$ ($J=5 \text{ Гц}$), сигналы протонов гидроксильной группы – уширенный синглет при $5,05 \text{ м.д.}$, а также присутствуют сигналы олефиновых протонов при C_1 и C_2 – два дублета при $6,32$ и $6,53 \delta$ ($J=10 \text{ Гц}$).

Метиламид (193) – это бесцветное кристаллическое вещество состава $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$, R_f 0,26 (ТСХ этилацетат-бензол, 3:2), т.пл. $159-161 \text{ }^\circ\text{C}$ (из этилового спирта) $[\alpha]_D^{22} -36,8^0$ (с 0,05, хлороформ). По ИК-спектру данной молекулы (193) подтверждается наличие амидной ($1660, 3450 \text{ см}^{-1}$) и гидроксильной группы (3550 см^{-1}). В ЯМР- ^1H спектре (193) (таблица 12) (рисунок 47) присутствуют сигналы протонов ангулярной метильной группы при C_{10} в виде синглета при $1,04 \delta$, сигналы протонов метильной группы при C_4 – синглет при $2,69\delta$, сигналы вторичных метильных групп при C_{11} – дублет при $1,35 \delta$ ($J=7,5 \text{ Гц}$). А также сигналы протонов метиленовой группы при двойной связи – дублет при $2,91 \delta$ ($J=5 \text{ Гц}$), сигнал протона у атома азота в виде квартета при $3,51 \delta$ ($J=6,5$ и 4 Гц), сигнал гем-гидроксильного протона при C_6 – дублет при $4,76 \delta$ ($J=10 \text{ Гц}$). Отмечаются сигналы олефиновых протонов при C_1 и C_2 в виде двух дублетов при $6,34$ и $6,76 \delta$ ($J= 10 \text{ Гц}$), а также сигнал гидроксильного протона – синглет при $4,90 \delta$.

Бензиламид (194) также является кристаллическим веществом состава $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$ с температурой плавления $176-179 \text{ }^\circ\text{C}$ (из этилового спирта) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} - 99,3^0$ (с 0,01; спирт этиловый). В ИК-спектре данной молекулы (194) присутствуют полосы поглощения карбонила амидной группы ($1660, 3450 \text{ см}^{-1}$), гидроксильной группы (3540 см^{-1}) и ароматического ядра ($1600, 1510 \text{ см}^{-1}$). Данные спектров ЯМР- ^1H амида (194) приведены в таблице 12.

Реакция α -сантонина (159) с вторичными алифатическими аминами – диэтаноломином и диэтиламином, в тех же условиях, в основном приводит к образованию продуктов аминолитиз лактонного цикла – амидам (195) и (197) с выходами 53 и 58 %, а также, хотя и с минорными выходами, к продуктам присоединения к

циклодиеноновой системе по Михаэлю - аминаддуктам (196) и (198) с выходами 14 и 15 %.

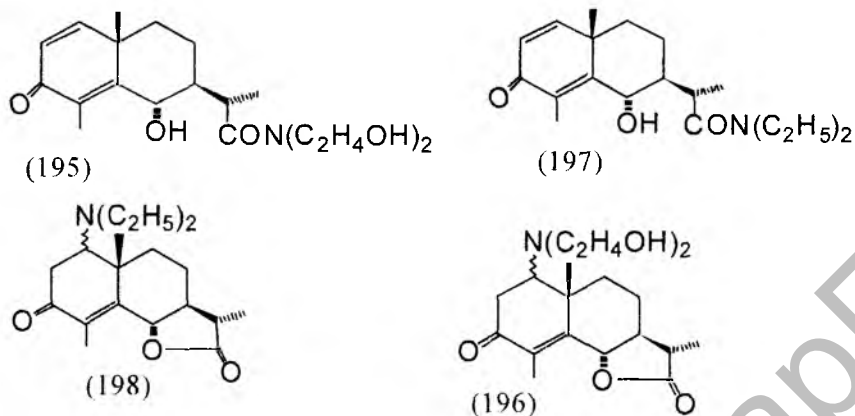


Рисунок 45- Продукты реакции сантонина с вторичными аминами.

Таблица 12 - Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для сантонина (159) и его производных (192)-(194).

Протоны	Соединения			
	(159)	(192)	(193)	(194)
Me-4	2,15 уш. с.	2,61 с.	2,69 с.	2,70 с.
Me-10	1,33 с.	1,03 с.	1,04 с.	1,04 с.
H-1	6,28 д. (10)	6,32 д. (10)	6,34 д. (10)	6,34 д. (10)
H-3	-	-	-	-
H-5	-	-	-	-
H-6	4,80 уш. д. (11)	4,77 уш. д. (11)	4,76 д. (10)	4,72 д. (10)
Другие протоны	-	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ H: 3,55 к. (1H,7,5;4Гц); 3,78 кв. (1H,12,5;5Гц); 4,01 тр. (1H,5Гц); 5,05 уш. с. (1H)	$-\text{CONHCH}_3-$ 3,51 к. (1H,6,5;4Гц); 2,92 д. (3H,5Гц)	$-\text{COCH}_2\text{Ph}-$ 3,50 д. (2H,6,5 Гц); Аром. ядро 7,06 уш. с. (5H)

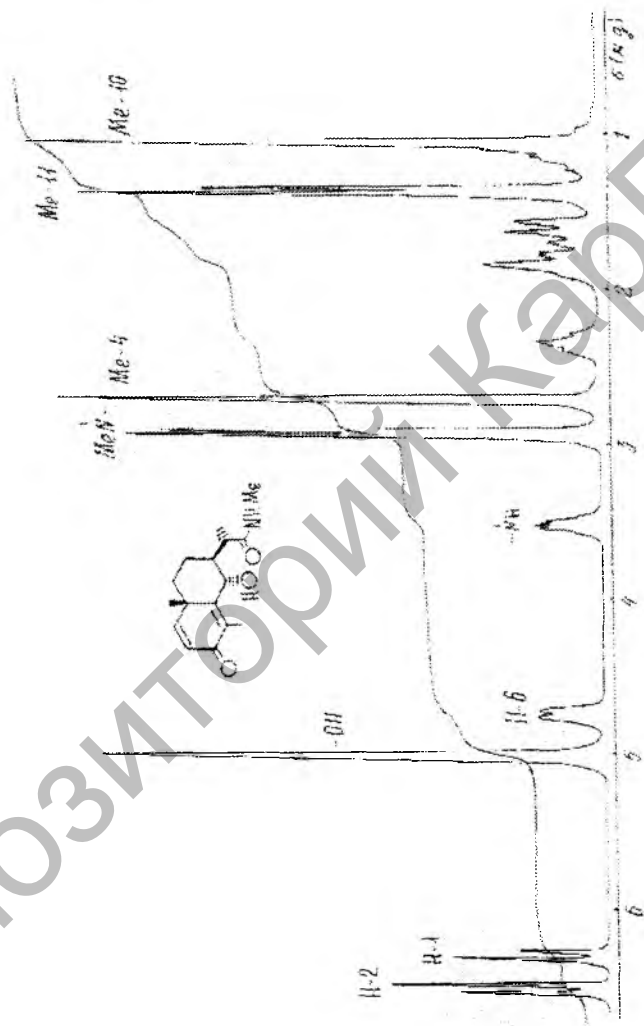


Рисунок 46- Спектр ЯМР- ^1H моноэтаноламида сангонина (192).

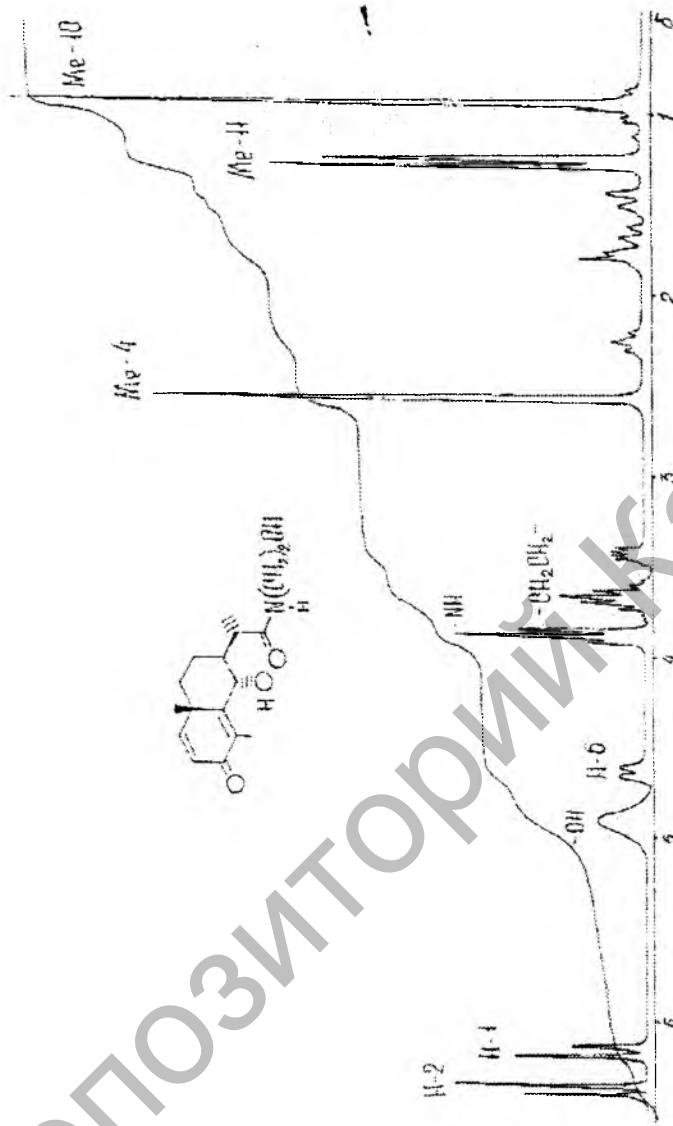


Рисунок 47 - Спектр ЯМР-¹H гидрокси-метиламида с антолина (193).

Гидрокси-диэтаноламид (195) является хиральным кристаллическим веществом состава $C_{19}H_{29}O_5N$ (R_f 0,12) с температурой плавления $189-191^{\circ}$ (из этанола) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} - 115,6^{\circ}$ (с 0,01; спирт этиловый) (рисунок 45). В ИК – спектре данной молекулы (195) присутствуют полосы поглощения амидной группы (1660 см^{-1}), гидроксильной группы (3540 см^{-1}), кето-группы (1700 см^{-1}) и C-N связи (1185 см^{-1}). Данные спектров ЯМР-¹H амида (195) приведены в таблице 13.

Диэтаноламин сантонина (196) - хиральное кристаллическое вещество состава $C_{19}H_{29}O_5N$ α температурой плавления 149-151⁰ (из этанола) и $[\alpha]_D^{20}$ -103,1⁰ (с 0,01; спирт этиловый). В ИК – спектре аминокаддукта (196) присутствуют полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1750 см⁻¹), кето-группы (1700 см⁻¹), C-N связи (1185 см⁻¹) и гидроксильной группы (3530 см⁻¹). В ЯМР-¹H спектре (196) (таблица 13) отмечаются сигналы протонов диэтаноламинного фрагмента в виде мультиплета (8H) при 3,56 δ , протоны метильной группы при C₄ в виде уширенного синглета при 2,87 δ , протоны ангулярной метильной группы у C₁₀ – синглет при 1,53 δ , сигналы вторичных метильных протонов при C₁₁ – дублет при 1,56 δ (KCCB 7,5 Гц), а также, присутствуют сигнал лактонного протона H₆ в виде уширенного дублета при 4,87 м.д. (KCCB 9 Гц), сигнал отнесенный к *гем*-аминному протону при C₁ в виде уширенного синглета при 3,96 м.д.

Диэтиламид сантонина (197) является оптически чистым с $[\alpha]_D^{18}$ -67⁰ (с 0,002; хлороформ) кристаллическим веществом состава $C_{19}H_{29}O_3N$ и температурой плавления 163-165⁰ (из этанола). В ИК-спектре данного амида (197) наблюдаются полосы поглощения амидной группы (1660 см⁻¹) и гидроксильной группы (3540 см⁻¹), кето-группы (1700 см⁻¹) и двойной связи (1640 см⁻¹). В ЯМР-¹H спектре (197) (таблица 13) присутствуют сигналы протонов ангулярной метильной группы при C₁₀ в виде синглета при 1,09 δ , сигналы протонов метильной группы при C₄ – синглет при 1,93 δ , сигналы протонов вторичной метильной группы при C₁₁ – дублет при 1,18 δ (J=6,2 Гц). Кроме того отмечаются сигналы олефиновых протонов при C₁ и C₂ в виде двух дублетов при 6,09 и 6,78 м.д. (каждый по J= 10 Гц), сигнал *гем*-гидроксильного протона при C₆ – уширенный дублет при 4,90 δ с KCCB 9,5 Гц, а также сигналы протонов N-диэтильного остатка с интенсивностью 10H в виде уширенного мультиплета с центром при 1,59 м.д.

Аминокаддукт (198) имеет состав $C_{19}H_{29}O_3N$ (R_f 0,7). Является кристаллическим веществом с температурой плавления 123-125⁰ (из этанола), а также хиральным соединением с удельным вращением $[\alpha]_D^{18}$ -87⁰ (с 0,002; хлороформ). В ИК-спектре аддукта (198) присутствуют полосы поглощения C-N связи (1185 см⁻¹), кето-группы (1700 см⁻¹), карбонильной группы γ -лактона (1750 см⁻¹). В ЯМР-¹H спектре (таблица 13) наблюдаются сигналы протонов метильной группы при C₄ в виде синглета при 1,93 δ , сигналы протонов ангулярной метильной группы при C₁₀ в виде синглета при 1,25 δ . Кроме того, присутствует сигналы протонов диэтиламинного фрагмента - мультиплет при 1,59 δ (с интенсивностью 10H). А также.

присутствует сигнал отнесенный лактонному протону Н₆ в виде уширенного дублета при 4,18 δ с $J=9$ Гц и сигнал гем-аминного протона при С₁ – уширенный синглет при 3,53 м.д.

Образование продуктов реакции Михаэля (196) и (198) (рисунок 45) с одной стороны подтверждают предположение о *кросс-сопряженной* природе циклодиеновой системы сантонина (159) (а не о преобладающем ароматическом характере), а с другой о высокой реакционной способности с проявлением свойств пограничных оснований вторичных алифатических аминов (см. раздел 2.2.1.2). Убедительное подтверждение о *кросс-сопряженности* циклодиеновой системы сантонина (159) получено в реакциях с гидроксиламином, семикарбазидом и фенилгидразином (рисунок 48).

Известно [174] (в том числе и по результатам собственных исследований [109]), что реакция оксимирования α-сантонина с солянокислым гидроксиламином при обычных условиях т.е в присутствии метилата натрия в метаноле или в этиловом спирте в присутствии ацетата натрия при продолжительном (10-12 часов) кипячении приводит к образованию не только целевого оксима (189) с минорным 20 % -ным выходом, но и двух продуктов тандемных реакций Михаэля и конденсации – соединениям (190) и (191) (рисунок 48).

Оксим-сантонина (189) является бесцветным кристаллическим веществом состава С₁₅Н₁₉О₃Н, с температурой плавления 203-205 °С (из этилового спирта) и удельным вращением $[\alpha]^{18}_D -108^\circ$ (с 0,02; хлороформ). В ИК-спектре оксима (189) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при С₃, а наблюдается полоса поглощения С=N связи оксимной группы при 1620 см⁻¹. кроме того, отмечается полоса поглощения ОН группы оксима при 3300 см⁻¹, а также карбонильной группы лактонного цикла при 1780 см⁻¹. Данные спектров ЯМР-¹Н приведены в таблице 13 и на рисунке 49.

Соединение (190) также является бесцветным кристаллическим веществом состава С₁₅Н₂₂О₄Н₂, с температурой плавления 217-219 °С (из этилового спирта) и удельным вращением $[\alpha]^{18}_D -99^\circ$ (с 0,02; хлороформ). В ИК-спектре аддукта (190) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при С₃, а наблюдается полоса поглощения С=N связи оксимной группы при 1630 см⁻¹. кроме того, отмечается полоса поглощения ОН оксима (3400), а также карбонильной группы лактонного цикла при 1780 см⁻¹ и гидроксильной группы амина при 3600 см⁻¹. Данные спектров ЯМР-¹Н приведены в таблице 13.

Надо полагать, что образование продуктов тандемных реакций осуществляются в результате первоначальной реакции сопряженного присоединения по Михаэлю, а затем только реакции конденсации.

Доминирующая реализация реакции Михаэля, с образованием продуктов сопряженного присоединения (190) и (191), подтверждают предположение о том, что гидроксиламин является пограничным основанием (см. раздел 2.2.1.2). Тогда как его аналоги - семикарбазид и фенилгидразин являются жесткими основаниями (см. конденсацию эстафиатона, раздел 2.2.1.2), поскольку их взаимодействия с сантонином (159) в вышеуказанных условиях, приводят только лишь к продуктам конденсации семикарбазону (199) и фенилгидразону (200) с выходами 60 и 65 % (рисунок 48).

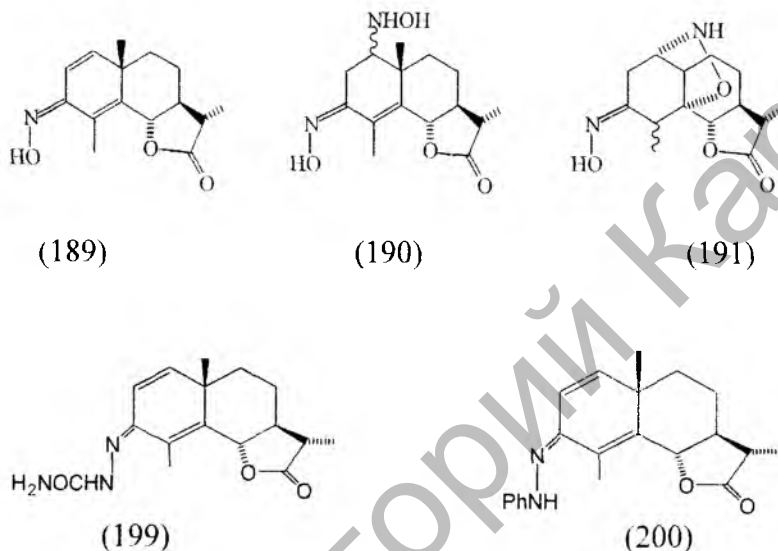


Рисунок 48- Продукты реакции сантонина с замещенными аминами.

Семикарбазон (199) является кристаллическим веществом состава $C_{16}H_{22}O_3N_2$ с низкой температурой плавления $53-55^{\circ}C$ (из этанола) и удельным вращением $[\alpha]^{22}_D +13,5^{\circ}$ (с 0,002; хлороформ). В ИК-спектре молекулы (199) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при C_3 , а наблюдается полоса поглощения $C=N$ связи иминной группы при 1645 см^{-1} , кроме того, отмечается полоса поглощения $-HNCONH_2$ при 3380 см^{-1} , а также карбонильной группы лактонного цикла при 1750 см^{-1} . Данные спектров ЯМР- 1H семикарбазона (199) приведены в таблице 13.

Фенилгидразон (200) имеет $C_{21}H_{25}O_2N_2$ молекулярную формулу. Является бесцветным кристаллическим веществом с температурой плавления $190-192^{\circ}C$ (этанол) и удельным вращением $[\alpha]^{22}_D +19,2^{\circ}$ (с 0,002; хлороформ). В ИК-спектре молекулы (200) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при C_3 , а наблюдается полоса поглощения $C=N$ связи при 1650 см^{-1} , кроме того, отмечается полоса

поглощения HN-группы при 3410 см^{-1} , а также полосы поглощения ароматического ядра при 1600 и 1510 см^{-1} . Данные спектров ЯМР- ^1H фенилгидразона (200) приведены в таблице 13 и на рисунке 50.

Таблица 13 - Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для сантонина (159) и его производных (189), (190), (199) и (200).

Протоны	Соединения				
	(159)	(189)	(190)	(199)	(200)
Me-4	2,15 уш. с.	2,06 с.	1,7 с.	2,43 с.	2,43 с.
Me-10	1,33 с.	-	-	1,14 с.	1,14 с.
H-1	6,28 д. (10)	5,96 д. (10)	5,19 д. (10)	6,05 д. (10)	6,05 д. (10)
H-3	-	-	-	-	-
H-5	-	-	-	-	-
H-6	4,80 уш. д. (11)	-	-	4,87 д. (10)	4,87 д. (10)
Другие протоны	-	=NOH; 9,21 уш. с. (1H)	CHNH- OH 3,5 тр. (1H)	-HNCO- NH ₂ ; 5,04 уш. с. (3H)	-HN-NH ₂ ; 4,54 уш. с. (1H). Аром. ядро 7,02 уш. с. (5H)

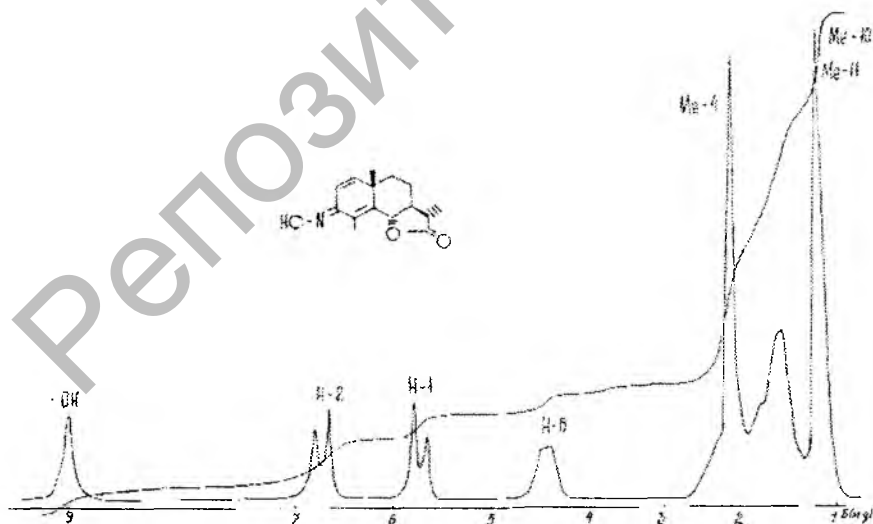


Рисунок 49- Спектр ЯМР- ^1H оксима сантонина (189).

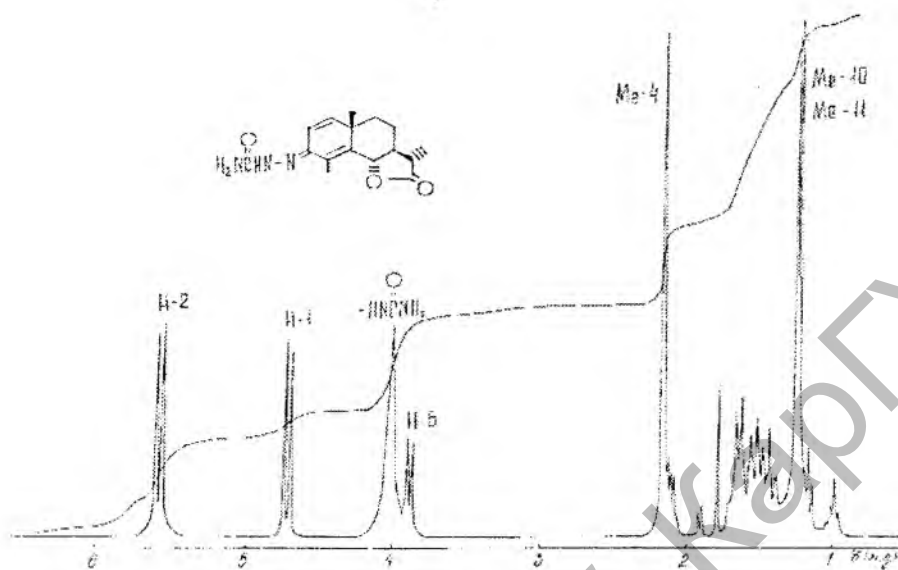


Рисунок 50 - Спектр ЯМР-¹H фенилгидразона сантонина (200).

Для того чтобы, направленно и с высокими выходами синтезировать оксим-производное сантонина, являющееся ключевой молекулой в синтезе новых соединений (см. раздел 2.3.1.2), необходимо было повысить основность и соответственно жесткость гидроксиламина. В результате многочисленных экспериментов нами была разработана методика одностадийного препаративного синтеза оксимсантонина, согласно которой реакцию α -сантонина (159) с солянокислым гидроксиламином проводят в пиридине при кипячении в течение 5-7 часов, в результате чего образуется исключительно оксимсантонин (189) с количественным 96-98%-ным выходом. Нами были детально изучены реакции нуклеофильных присоединений первичных алифатических спиртов в условиях кислотного и щелочного катализа. Так, например взаимодействие α -сантонина (159) с метанольным раствором хлористого водорода (кислотный катализ) при кипячении, в основном, приводит к образованию продукта переэтерификации γ -лактонного цикла (реакция прямого нуклеофильного присоединения) - оксоэфиру (201) с выходом 60%. Минорными же продуктами реакции являются соединение (202) (также продукт переэтерификации) и известное ароматическое соединение – десма-тропсантонин (186) [175-197], выходы которых составляют 15 и 5% соответственно (рисунок 51).

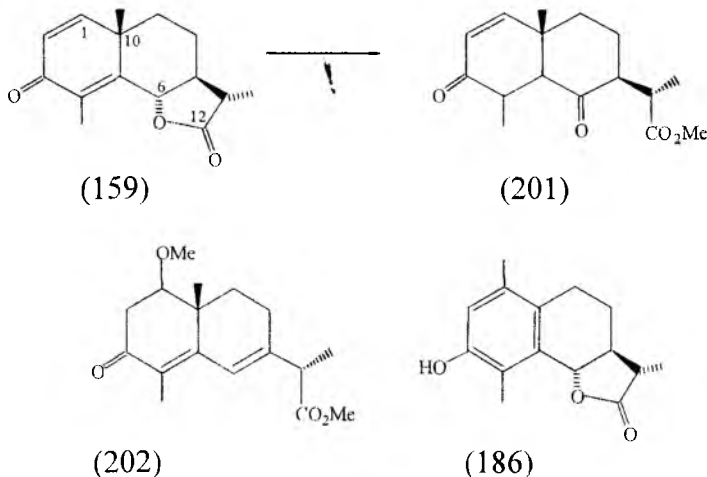


Рисунок 51 – Продукты реакции Perezтерификации сантонина (159).

Оксозфир (201) является маслообразным оптически активным с $[\alpha]_D^{20} + 40^\circ$ (с 0,012; хлороформ) веществом состава $C_{16}H_{22}O_4$. Данные ИК-спектра (201) характеризует наличие в его молекуле сложноэфирной (1750 см^{-1}), кето- (1700 см^{-1}) группы и двойной связи (1630 см^{-1}). В ЯМР- ^1H спектре данной молекулы (таблица 14) присутствуют сигналы протонов вторичных метильных групп при C_4 и C_{11} в виде двух дублетов при 1,30 и 1,26 δ ($J=6,5$; 6 Гц) соответственно, метильной группы сложноэфирного фрагмента при C_{12} - синглет с интенсивностью 3H при 3,34 δ , олефиновых протонов – два дублета при 6,23 и 6,45 δ ($J=9$ Гц). Метокси-метилловый эфир (202) имеет состав $C_{17}H_{24}O_4$. Также является оптически активным веществом с удельным вращением $[\alpha]_D^{20} + 48^\circ$ (с 0,012; хлороформ). Данные ИК-спектра характеризует наличие сопряженной кето-группы (1700 см^{-1}), двойной связи (1630 см^{-1}). В ЯМР- ^1H спектре (таблица 14, рисунок 54) присутствуют сигналы протонов ангулярного метила при C_{10} в виде синглета при 1,28 δ , сигналы протонов метильной группы при C_4 – синглет при 2,06 δ , сигналы вторичных метильных групп при C_{11} в виде уширенного синглета при 1,99 δ , также, наблюдаются сигналы протонов метокси-группы при C_1 – синглет при 3,53 δ , сигналы протонов метила сложноэфирной группы – синглет при 3,62 δ . Кроме того, отмечается сигналы олефиновых протонов – синглет при 6,34 δ , сигнал *гем*-метоксильного протона - кватер при 3,18 δ ($J=10$; 6 Гц). Десматросантонину (186) соответствует формула состава $C_{15}H_{18}O_3$. В ИК-спектре молекулы (186) присутствуют полосы поглощения ароматического ядра (1600 , 1510 , 1480 см^{-1}), гидроксильной группы (3450 см^{-1}), карбонильной группы лактонного

кольца (1780 см⁻¹). Образование *оксо*-группы (не ожидаемое, обычно гидроксильная группа сохраняется, см. реакции аминолита сантонина) в 6 положении соединения (201), по-видимому, происходит вследствие прототропно-аллильной перегруппировки промежуточного гидроксифира (203) (рисунок 52). Очевидно, она инициируется кислотным раскрытием лактонного цикла и осуществляется с участием кросс-сопряженной циклодиеновой и гидроксильной групп промежуточного соединения (203) (см. рисунок 52). Соединение (202), по всей вероятности образуется в результате последовательных (или конкурирующих) реакций дегидратации и сопряженного присоединения метанола к циклодиеновой системе (реакция Михаэля) промежуточного 6-гидрокси-эфира (203) (см. рисунок 52), а десмотропсантонин (186) – вследствие диенон-фенольной перегруппировки по Вагнеру-Меервейну с миграцией метильной группы при C₁₀ α-сантонина (159) (см. схему на рисунке 43) [175-197].

Таблица 14 - Величины химических сдвигов (δ, м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для сантонина (159) и его производных (201)-(202).

Протоны	Соединения		
	(159)	(202)	(203)
Me-4	2,15 уш. с.	2,06 с.	2,36 с.
Me-10	1,33 с.	1,28 с.	1,07 с.
H-1	6,28 д. (10)	3,18 к. (10;6)	5,94 д. (10)
H-3	-	-	-
H-5	-	-	-
H-6	4,80 уш. д. (11)	6,34 с.	4,84 уш. д. (10)
Другие протоны	-	OCH ₃ ; 3,53 с. (3H); - CO ₂ CH ₃ ; 3,62 с. (3H)	H-16 а; 5,06 уш. с. H-16 в; 4,72 уш. д. (5) H-17 6.10 м. H-18а; 5,37 уш. д. (15) H 18 в; 5,28 уш. д. (10)

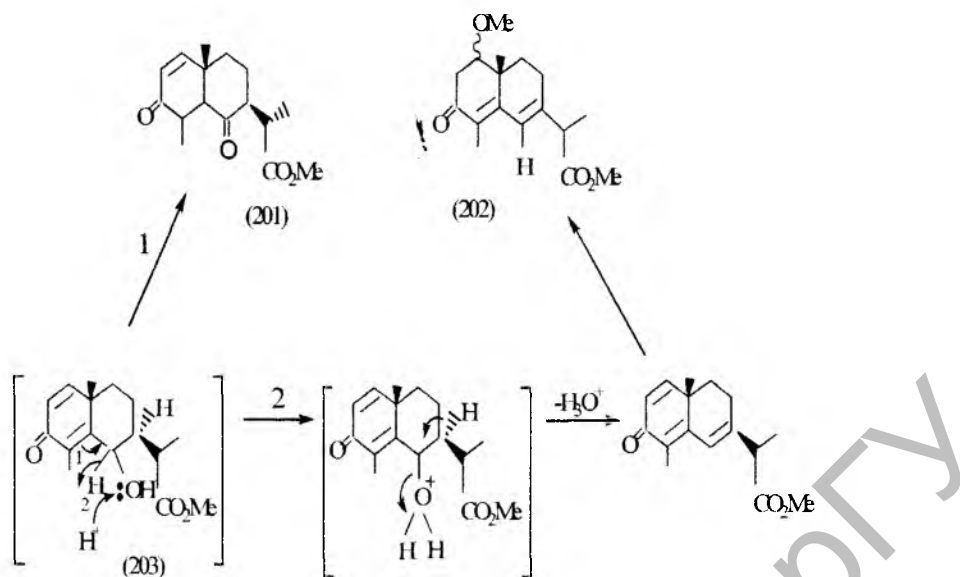


Рисунок 52- Механизм образования (202) и (203).

При взаимодействии сантонина с метанолом в присутствии следовых количеств метилата натрия (щелочной катализ) при нагревании до 50 °С также осуществляется реакция переэтерификации-перегруппировки, с образованием только оксоэфира (201) с выходом 80 %.

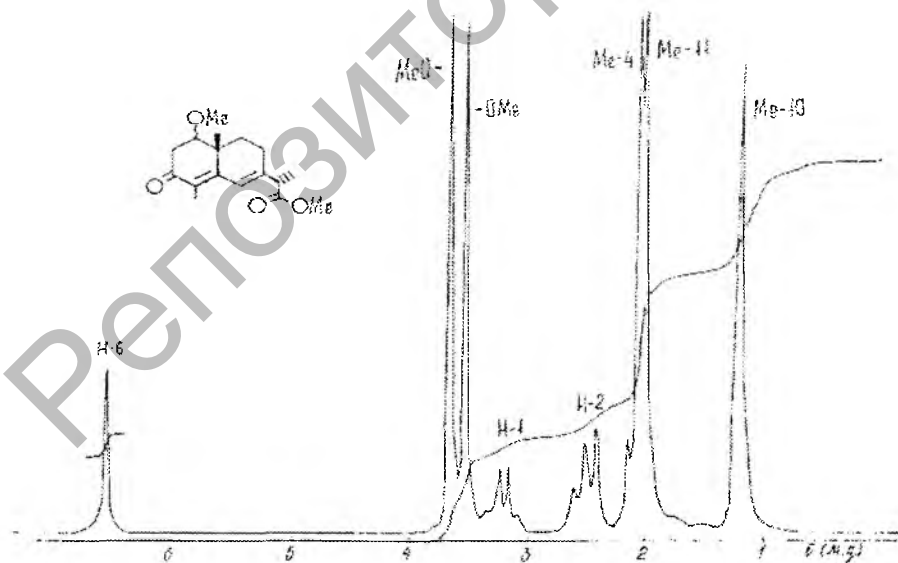


Рисунок 54- Спектр ЯМР-¹H метоксн-эфира сантонина (202).

2.3.1.2 Направленные синтезы на основе сантонина

С целью синтеза практически значимых производных сантонина, в качестве ключевой молекулы первоначально на основе сантонина (159) был синтезирован и наработан по разработанному нами методу сантониноксим (189) (см. раздел 2.3.1.1). Затем осуществлено взаимодействие сантониноксима (189) с аллил-бромидом в присутствии трет-бутилата калия в ДМСО, приводящее к О-аллильному эфиру сантонина (203) с выходом 50% (рисунок 55).

О-аллильный эфир (203) является хиральным кристал-лическим веществом состава $C_{17}H_{21}O_3N$ с температурой плавления $70-71^{\circ}C$ (из этилацетата), с $[\alpha]_D^{20} -34,1^{\circ}$ (с 0,015; хло-роформ) и R_f 0,72 (ТСХ этилацетат-бензол, 2:3). В ИК-спектре молекулы (203) наблюдаются полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1760 см^{-1}), двойной связи (1670 см^{-1}), $C=N$ имина (1630 см^{-1}). В ЯМР- 1H спектре эфира (203) (таблица 15, рисунок 56) присутствуют сигналы протонов метильной группы при C_4 - синглет при $2,36\delta$, сигналы протонов ангулярного метила при C_{10} - синглет при $1,07\delta$. А также отмечается сигналы протонов вторичного метила при C_{11} -дублет при $1,12\delta$ ($J=5$ Гц), сигнал отнесенный протону лактона H_6 - дублет при $4,84\delta$ ($J=10$ Гц). Кроме того, наблюдаются сигналы, отнесенные H_{16a} и H_{16b} протонам геминально связанный атому водорода оксима о-аллил фрагмента в виде уширенного дублета при $4,72\delta$ и уширенный синглет при $5,06\delta$, протоны H_{17} при $6,10\delta$, сигналы характерные метиленовым протонам при H_{18a} и H_{18b} в виде двух уширенных дублета при $5,37$ и $5,28\delta$ ($J=15; 10$ Гц). А сигналы олефиновых протонов при C_1 и C_2 - два дублета при $5,49$ и $6,81\delta$ ($J=10$ Гц).

Восстановление оксима сантонина (189) цинком в уксусной кислоте приводит с 70%-ным выходом к аминоксису (204) (рисунок 55). Брутто формула (204) $C_{15}H_{18}O_2NH_3COCH_3$, температура плавления $131-133^{\circ}C$ (из спирта этилового), удельное вращение $[\alpha]_D^{22} +18^{\circ}$ (с 0,04; спирт). В ИК-спектре данной соли (204) присутствует полоса поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1770 см^{-1}), двойной связи (1640 см^{-1}) и аммониевой группы ($3300-2960\text{ см}^{-1}$). В ЯМР- 1H спектре данной молекулы (таблица 15, рисунок 57) присутствуют сигналы протонов ангулярного метила при C_{10} - синглет при $1,04\delta$, сигналы протонов вторичного метила при C_{11} -дублет при $1,10\delta$ ($J=6$ Гц), а также сигналы протонов метильной группы при C_4 - уширенный синглет при $2,14\delta$, отмечается сигнал отнесенный протону лактона H_6 - уширенный дублет при $4,84\delta$ ($J=10$ Гц). Кроме того, наблюдаются сигналы олефиновых протонов при C_1 и C_2 - дублет-дублетов при $5,78\delta$ ($J=10$ Гц) и дублет при $5,40\delta$ ($J=10$ Гц),

сигналы протонов $\text{NH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ группы в виде уши-ренный синглета с интенсивностью (6H) при 5,67 м.д.†

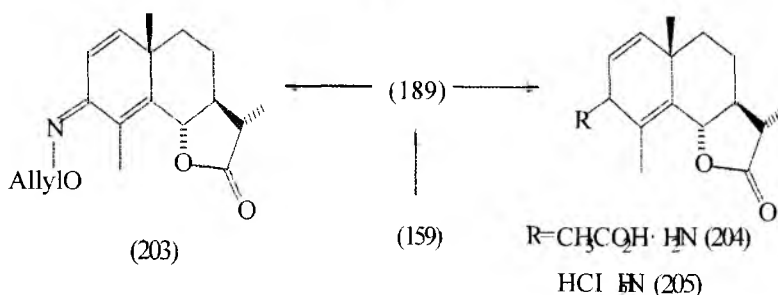


Рисунок 55- Синтез аллильного эфира оксима (203) и солей аминсантионина (204), (205).

При восстановлении оксима сantonина (189) цинком в соляной кислоте приводит к молекуле (205) с выходом 76 % (рисунок 55). Брутто формула $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ температура плавления 143-145 °C (этанол). В ИК-спектре данной молекулы (205) присутствует полоса поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1770 см^{-1}), отмечается полоса поглощения NH_3^+Cl^- группа ($3200\text{-}2900\text{ см}^{-1}$).

Таблица 15 - Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спиновой взаимодействия (в скобках, в Гц) для сantonина (159), оксима (189) и производных (203)-(205).

Протоны	Соединения				
	(159)	(189)	(203)	(204)	(205)
Me-4	2,15 уш. с.	2,06 с.	2,36 с.	2,06 с.	2,14 уш. с.
Me-10	1,33 с.	-	1,07 с.	-	1,04 уш. с.
H-1	6,28 д. (10)	5,96 д. (10)	5,94 д. (10)	5,96 д. (10)	5,40 д. (10)
H-3				-	3,58 уш. с.
H-6	4,80 уш. д. (11)	-	4,84 уш. д. (10)	-	4,84 уш. д. (10)
Другие протоны	-	=NOH; 9,21 уш. с. (1H)	H-16a; 5,06 уш. с. H-16 в; 4,72 уш. д. (5) H-17 6,10 м. H-18a; 5,37 уш. д. (15)H 18 в; 5,28 уш. д. (10)	=NOH; 9,21 уш. с. (1H)	$\text{NH}_3^+\text{CO}_2\text{CH}_3$; 5,67 уш. с. (6H)

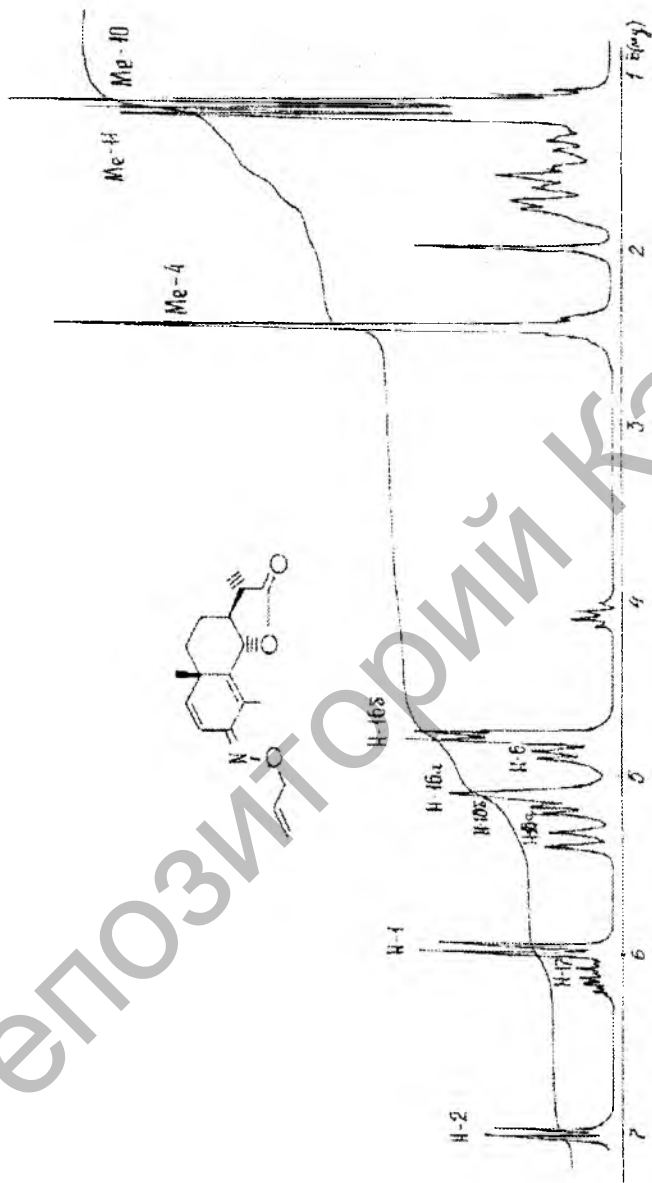


Рисунок 56- Спектр ЯМР- ^1H O-аллилового эфира сангоніноніма (203)

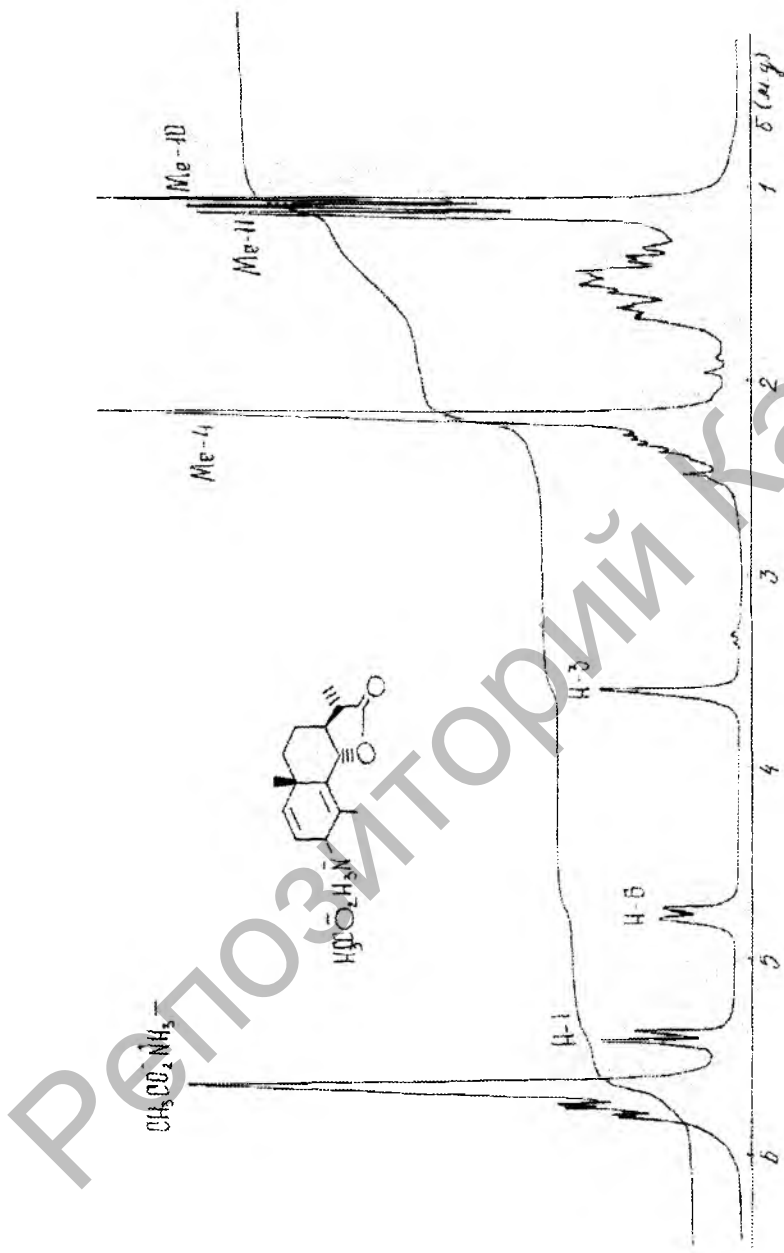
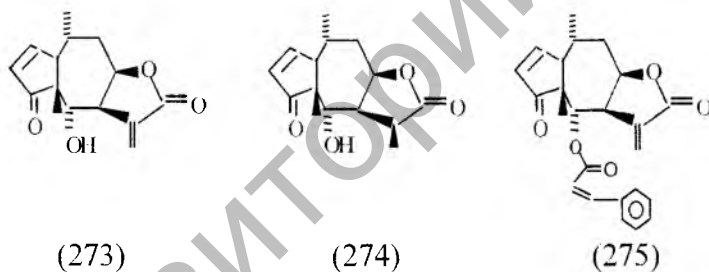


Рисунок 57- Спектр ЯМР- ^1H ацетат сантонінамонія (204).

Глава 3. Биологическая активность сесквитерпеновых γ -лактонов

Природные сесквитерпеновые γ -лактоны обладают широким спектром биологической активности. Они обладают выраженной противовоспалительной, антимикробной, кардиотонической, противоопухолевой, антигельминтной, рострегулирующей, антиоксидантной, антифидантной, фунгицидной, антимуtagenной и другими видами активности [198-203].

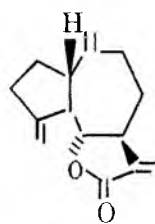
Распространенность в природных источниках и большое структурное разнообразие сесквитерпеновых γ -лактонов определяют возможности направленного химического превращения и получения новых эффективных биологически активных веществ. Так, в работе [204] сделана попытка определить взаимосвязь строения сесквитерпеноидов с их антимикробной активностью. Изучение антимикробной активности 36 производных геленалина (273) и родственных сесквитерпеноидов показало, что эти соединения исключительно активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*.



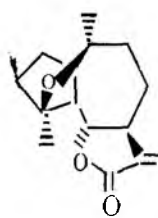
При этом обнаружено, что наличие α,β -ненасыщенного цикlopentanового кольца в молекуле способствует такому антибактериальному действию. А соответствующее насыщение двойной связи C_2-C_3 приводит почти к десятикратному снижению активности, которая, оказывается, не зависит от присутствия или отсутствия α -метилена- γ -лактонной части молекулы; например, геленалин (273) и пленолин (274) обладают одинаковым ингибирующим эффектом при концентрации 100 мкг/мл.

При этерификации гидроксильной группы C_6 геленалина (273) и пленолина (274) получены производные, которые оказались более активными, чем исходные лактоны. Среди них высокая активность отмечалась у производного (275) с сопряженным сложноэфирным остатком коричной кислоты. В работе [199] описано, что из 45 сесквитерпеноидов, изученных на противогрибковую активность

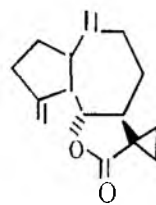
приблизительно половина ингибировала рост *Trichophyton mentagrophytes* и *Microsporum cookei*, в то время как только 13% этих сескви-терпеноидов оказались активными в отношении *Fusarium spp.* Автор работы предполагает, что наличие одного или двух потенциально активных центров в молекуле (α -метилен- γ -лактона и циклопентенона), возможно, необходимы для повышения фунгицидной активности указанных соединений, либо они могут повысить действие других функциональных групп. Ряд сескви-терпеноидов с аналогичными структурными особенностями обладает свойством регулировать рост растений, образование корней, всхожесть семян. Предполагается, что сесквитерпеновые γ -лактоны ингибируют ферменты, связанные с дегидратацией крахмала (амилазы) и протеина (протеазы). Так, при испытании дегидрокостуслактона (152) на бобах было показано, что рострегулирующая активность данного гваянолида зависит от присутствия в молекуле экзометиленовой группы γ -лактонного цикла [205]. Калси с сотр. [206, 207] позже установили, что удаление экзоциклической двойной связи приводит к снижению их реакционной способности по сравнению с исходным лактоном, тогда как сопряжение трехзамещенной двойной связи или циклопропанового кольца с карбонилем γ -лактона приводит к повышению активности. Изучение стимуляторного действия на гипокотильные отрезки корней фасоли дегидрокостуслактона (152) и его 14 производных при концентрации 10-40 мг/л показало, что введение эпоксидной группы или эфирной связи в положение C₄ и C₁₀ молекулы регулятора заметно повышает его активность. Так, стимуляция роста гипокотильных отрезков 4,10-эфирным производным дегидрокостуслактона (276) при 30 мг/л, была в 8 раз выше, чем действие исходного лактона. При этом активность эфирных производных этого лактона в 2-3 раза выше, чем действие эталонного препарата ИУК (индолилуксусная кислота) [207]. Циклопропановое производное дегидрокостуслактона (207), при концентрации 25 мг/л *также стимулирует проростание гипокотили фасоли [205], а введение* гидроксильной группы в структуру дегидрокостуслактона не оказывает существенного влияния на его активность [207]. Кроме того, эти же авторы [208] наблюдали взаимосвязь между геометрией двойной связи в молекуле сесквитерпеного лактона и ее биологической активностью. При этом установили, что более активным, стимулирующим рост корней действием обладает 5Z-изомер (278), в то время как изомеризация данного лактона до 5E-изомера значительно снижает регуляторную активность.



(152)

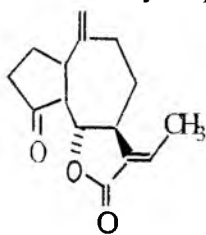


(276)

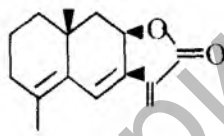


(277)

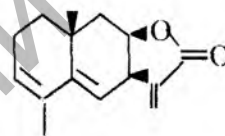
Наличие сопряженной диеновой системы в карбоцикле сесквитерпенового лактона также способствует данному виду биологической активности. Так, в случае с алантодиеном (279) и изоалантодиеном (280) их ростстимулирующее действие при корнеобразовании на гипокотильных срезах *Vigna radiata* было сравнительно выше, чем у алантолактона (140) [209]. Причем пиразолиновые производные указанных эвдесманолоидов, полученные по α -метилену и γ -лактона, проявили значительную активность по сравнению с контролем, что свидетельствует о роли конъюгированной двойной связи в углеродном скелете их молекул.



(278)



(279)

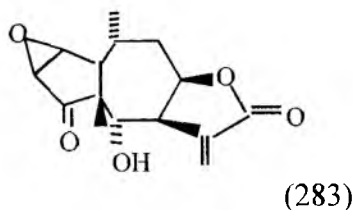


(277)

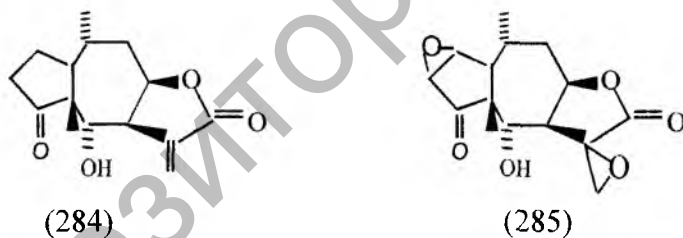
Присутствием α -метилен- γ -лактонной функции в молекулах соединений данного ряда некоторые авторы [210, 211] связывают биоантимутагенную активность костунолида (18) и дегидрокостуслактона (152), считая, что указанный фрагмент выступает в качестве алкилирующего центра в реакции по типу Михаэля с биологическими нуклеофилами как L-цистеин и тиол содержащие ферменты. Они предполагают, что эти лактоны ингибируют введение отдельных аминокислот в протеины, т.е. тем самым подавляют метаболизм на клеточном уровне, но не алкилируют ДНК.

В работах Купчаца [212, 213] и Барбетти с соотр. [214-217] цитотоксичность и противоопухолевую активность сесквитерпеноидов связывают с наличием в строении их молекул таких алкилирующих центров как α -метилен- γ -лактон, α -, β -ненасыщенная кето-группа и эпоксидный цикл. Однако, Хладон [218] отмечает, что карбоцикл молекулы сесквитерпенового лактона также играет важную роль для цитотоксичности. При этом он считает, что гермакранолиды

являются более активными среди представителей этой группы природных терпеноидов. Ли [219] на примере химической модификации геленалина (273) изучил влияние эпоксидной группы на цитотоксическое действие молекулы данного лактона. Сравнение ED₅₀ полученных производных показало, что молекулы геленалина (273) и его 2,3-эпоксипроизводного (283) проявляют одинаковую по эффективности цитотоксическую активность.



При насыщении двойной связи в молекуле (284) с образованием 2,3-дигидропроизводного активность снижается в 35 раз. А 2(3), 11(13)-диепокси-производное (285) оказалось в 5 раз менее активным, чем исходный геленалин (273). При сравнительном изучении активности молекул (283), (284) и (285) автор пришел к выводу, что 2,3-эпоксидный фрагмент в карбоцикле играет более важную роль для цитотоксичности, чем 11(13)-эпокси-γ-лактонная часть.



Изучение цитотоксичности в отношении культуры клеток KB пятнадцати природных гваянолидов и псевдогваянолидов и их тридцати одного производного показало, что активность молекул данных соединений зависит от наличия экзометиленовой группы γ-лактонного цикла, гидроксильных, α, β-ненасыщенной кето-групп, а также от пространственного строения функциональных заместителей [218]. Например, в сравнении с диолами - пульхеллином (286) и неопульхеллином (24) у их C₄-эпимеров: 4-эпипульхеллина (288) и 4-эпинеопульхеллина (289) наблюдалось снижение активности в 3-11 раз (рисунок 58). Ацетилирование пульхеллина (286) и неопульхеллина (287) по C₂ также привело к снижению биологической активности. Цитотоксичность в случае 2,4-диацетатов указанных лактонов оказалась практически одинаковой с активностью исходных соединений.

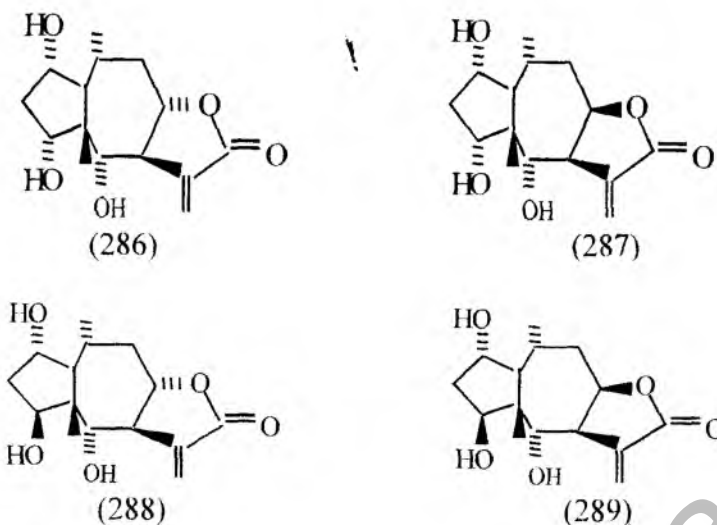
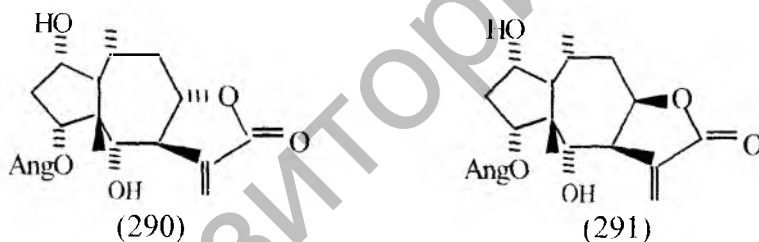


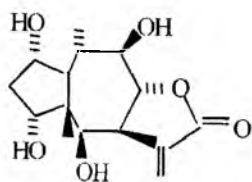
Рисунок 58- Псевдогваянолиды, обладающие цитотоксичной активностью.

Среди триолов 7,8-транс-лактон-пульхеллоид С (290) оказался в 2 раза активнее, чем его 7,8-цис-изомер (291).

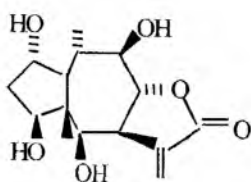


В случае тетраолов как транс-лактон-6,9-дезацетилспагулин (292), так и цис-лактон-6,9-дезацетилизоспагулин (293) не обладали цитотоксичностью. Однако, заметное увеличение активности отмечалось при ацилировании двух гидроксильных групп в молекуле тетраола. Например, пульхеллоид Д, 6-ацетилпульхеллоид А и 4-ацетилпульхеллоид А показали потенциально высокую цитотоксичность (ЕД 1 мкг/мл) [220]. В этой же работе [220] авторы сделали вывод, что цитотоксичность, вызванная α -метилен- γ -лактонной частью увеличивается при наличии в молекуле α -ненасыщенного кетона. Кроме того, они установили, что цитотоксическое действие молекулы сесквитерпенового γ -лактона находится в прямой зависимости от степени ее гидрофобности.

увеличением значения последней возрастает биологическая активность.

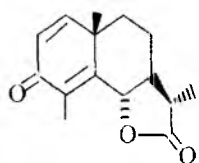


(292)

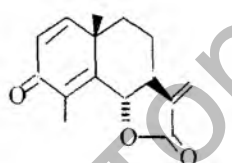


(293)

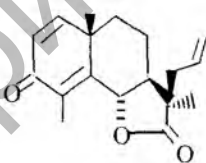
Нами в работе [156] с целью изучения противоопухолевой активности и взаимосвязи структура-биоактивность были синтезированы дегидро- (266) и аллил (267) производные сантонина (159). Так, при изучении противоопухолевой активности сантонина (159) и его дегидро- (266) и аллил- (267) производных в отношении 12 штаммов перевиваемых опухолей установлено, что производные дегидросантонин (266) и аллил-сантони (267) в максимально переносимой дозе (20 мг/кг) обладают выраженным ингибирующим действием.



(159)



(266)



(267)

Так, 11,13-дегидро-производное α -сантонина (266) проявляет выраженное ингибирующее действие на рост штамма рака молочной железы (81,4 % торможения), лимфосаркомы Плисса (70,4 %), альвеолярного рака печени (76,9%), саркомы СМ-1 (72,5%). В то время как исходный лактон α -сантонин (130) сдерживает развитие саркомы-45 на 64%, лимфосаркомы Плисса- до 66% и рака молочной железы-на 57%. Кроме того, 11,13-дегидросантонин (266) оказывает воздействие на лекарственно устойчивые варианты опухоли: ингибирует рост саркомы-45 и лимфосаркомы Плисса, резистентных к рубомицину, на 91 % и 81% соответственно. Данные по противоопухолевой активности аллил-производного сантонина (266) характеризуют, что это соединение на 73% ингибирует рост штамма слизистого рака печени, до 61% тормозит развитие карциносаркомы Уокера и на 60%-рост саркомы-45, резистентной к рубомицину. При сравнении данных по противоопухолевой активности α -сантонина (112), 11,13-дегидро-

(266) и аллил-сантонина (267) было выявлено, что ингибирующее действие исходного лактона сантонина повышается в 2-3 раза в случае введения в его структуру экзометиленовой группы в положение С-11, т.е. при образовании α -метилен- γ -лактонной функции, и незначительно при введении в лактонный цикл аллильного фрагмента. Кроме того, изучаемые вещества в 3-4 раза превышают действие известного в онкологической практике растительного препарата колхамина. К тому же они являются сравнительно малотоксичными: максимально переносимая доза (МПД) в хронических опытах для них составляет 20 мг/кг против 2,0 мг/кг для колхамина.

Нами в работе [156] с целью изучения противоопухолевой активности и взаимосвязи структура-биактивность были синтезированы следующие восемь производные эстафиатина (123) (рисунок 59).

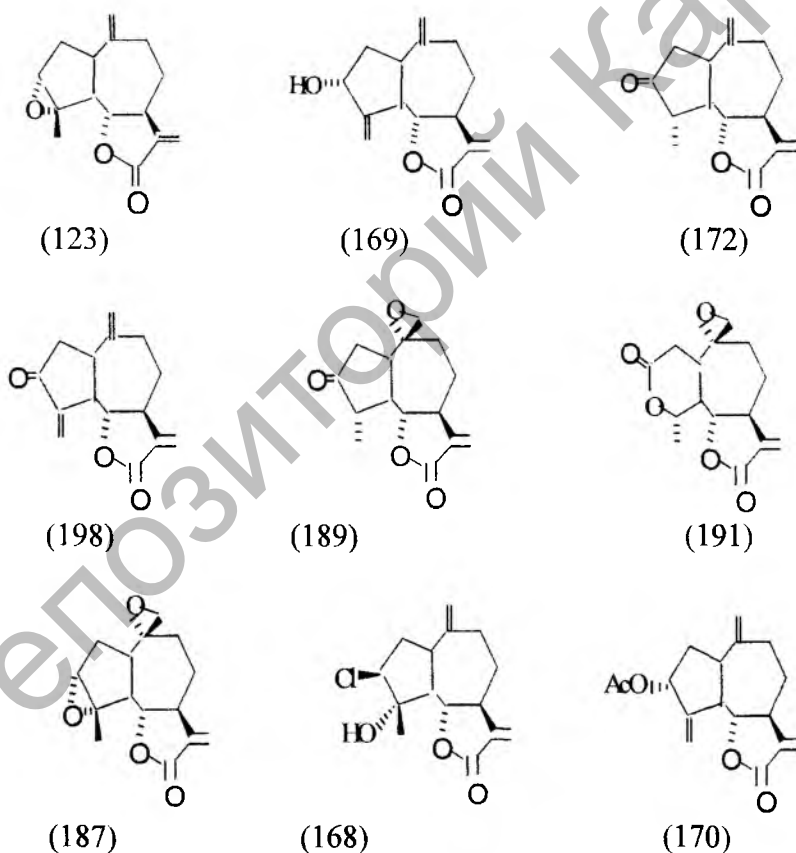


Рисунок 59 - Производные эстафиатина (123), обладающие противоопухолевой активностью.

При изучении противоопухолевой активности эстафиатина и его восьми производных на 7 перевиваемых опухолевых штамма и двух видов лейкемии Р-388 и L-1210 показало, что соединения при МПД 15-30 мг/кг также обладают выраженным ингибирующим действием. Так, исходный эстафиатин (123) ингибирует рост карциносаркомы Уокера (59% торможения), альвеолярного рака печени (55%), незначительно - рост лимфосаркомы Плисса (23%), саркомы-45 (31%), саркомы-180 (26%), саркомы-37 (15%), саркомы-45, резистентной к 5-фторурацилу (21%), лейкемии Р-388 (УСПЖ 16%) и L -1210 (УСПЖ 12%). Кето-производное эстафиатина (172) проявляет выраженное ингибирующее действие против лимфосаркомы Плисса (71%), альвеолярного рака печени (79%), саркомы-180 (74%). 3 α -Гидрокси-4-метилена-производное (169) на 80 % сдерживает рост лимфосаркомы Плисса, до 55% - карциносаркомы Уокера, на 51% саркомы - 45 и на 63% - альвеолярного рака печени. 3-Кето-4-метилена-производное (198) значительно ингибирует рост лимфо-саркомы Плисса (68%), карциносаркомы Уокера (69,1 %), саркомы-180 (81%), и саркомы-45, резистентной к 5 – фтор-урацилу (88%). Вызывает удлинение средней продолжительности жизни (УСПЖ) на 96% при лейкемии Р-388. 3-Кето-10(14)-эпокси-производное (189) значительно тормозит рост карцино-саркомы Уокера (83 %), саркомы-45 (90%), саркомы-180 (72%), саркомы-45, резистентной к 5-фторурацилу (75%). Обладает выраженным ингибирующим действием в отношении лимфо-цитарной лейкемии Р-388 (УСПЖ-104%) и лимфоидной лейкемии L-1210 (УПЖ –62%). Эпокси-дилактон (191) эффективно сдерживает рост лимфосаркомы Плисса (80%), карциносаркомы Уокера (80%), саркомы-180 (72%), саркомы-45, резистентной к 5-фторурацилу (75 %), а также проявляет значительную ингибирующую активность в отношении лимфоцитарной лейкемии Р-388 (УПЖ 81%) и лимфоидной лейкемии L-1210 (УСПЖ-50%). Эпокси-эстафиатин (187) тормозит рост альвеолярного рака печени (70%), карциносаркомы Уокера (51%), саркомы- 180 (61%). 3-Хлор-4-гидрокси-производное (168) оказывает выраженное противо-опухолевое действие на рост лимфосаркомы Плисса (81%), карциносаркомы Уокера (67%), саркомы-180 (50%). 3-Ацетокси-4-метилена-эстафиатин (170) значительно ингибирует рост лимфосаркомы Плисса (75%), карциносаркомы Уокера (64%), альвеолярного рака печени (70%), саркомы-37 (84%), саркомы-45, резистентной к 5-фтор-урацилу (76%), и удлиняет среднюю продолжительность жизни при лейкемии Р-388 на 79%.

При сравнении данных по противоопухолевой активности эстафиатина и его восьми производных установлено, что превращение эпоксидного цикла в структуре эстафиатина в кетогруппу повышает

ингибирующее действие кето-производного в отношении лимфосаркомы Плисса и саркомы –180 в 3-4 раза, чем активность исходного эстафиатина. Введение вместо эпоксидного цикла эстафиатина гидроксильной группы при С-3 и экзометиленовой группы при С₄ повышает противоопухолевую активность в отношении лимфосаркомы Плисса в 4 раза. При наличии в молекуле сопряженного 3-кето-4-метиленового фрагмента активность такого производного в отношении саркомы-180, лейкемии Р-388 и L-1210 и саркомы-45, резистентной к 5-фторурацилу, повышается в 3-6 раз, чем действие эстафиатина. Введение в положение С-3 ацетильной группы, атома хлора, в положение С-4 гидроксильной группы также повышают противоопухолевую активность полученных производных, а эпоксидирование по С10-С14 двойной связи в структуре эстафиатина увеличивает действие модифицированного соединения в 2-5 раз по сравнению с исходным лактоном.

Изучение рострегулирующего действия на всхожесть семян овсяга и горчицы эстафиатина (123) и его трех производных, а также сантонина (159) и его аллил производного (267) при концентрации $5,83 \cdot 10^{-6}$, $45 \cdot 10^{-6}$ г/см² показало существенную ингибирующую активность [156]. Причем, введение атома хлора, гидроксильной группы или же двойной связи в молекулу эстафиатина (123) заметно повышает его активность. Так, ингибирование всхожести семян горчицы 3-хлор-4-гидрокси производным эстафиатина (168) при концентрации $6,34 \cdot 10^{-6}$ г/см², а также 3-гидрокси-4-метилен-эстафиатина (197) при концентрации $6,45 \cdot 10^{-6}$ г/см² была в 2 раза выше, чем действие исходного эстафиатина (123). А введение кето-группы в структуру эстафиатина не оказало существенного влияния на его активность. Действие на всхожесть семян овсяга 3-хлор-4-гидрокси производного (168) при концентрации $6,29 \cdot 10^{-6}$ г/см² оказалось выше в 3 раза, чем действие эстафиатина. Кроме того, введение сопряженной или изолированной двойных связей в молекулу α -сантонина также повышает его активность. Так, ингибирование всхожести семян горчицы аллил-производным сантонина (267) при концентрации $6,32 \cdot 10^{-6}$ г/см² было в 2 раза выше, чем действие сантонина (112), (267) действует на уровне эталонного препарата – октапона [156].

Изучение влияния эстафиатина (123) и таких его производных как эпоксид (187), 3-кето-10(14)-эпокси (189), эпокси-дилактон (191), гидроксид (197), кетон (172), хлорид (168) на биосинтез порфиринов в растениях было установлено [156], что эти вещества при концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ М прерывают цепочку синтеза хлорофилла на стадии образования Mg^{2+} протопорфиринов и приводят

тем самым, к накоплению свободных порфиринов. Это обстоятельство представляет собой интерес, так как свободные порфирины являются активными фотосенсибилизаторами образования синглетного кислорода и, таким образом, инициируют перекисное окисление липидов растительных тканей. Исследование фунгицидной активности эстафиатина (123) и его 3-кето-производного (172) против головневых заболеваний ячменя и овса показало, что эти соединения при 1%-ной концентрации проявляют выраженное фунгицидное действие, вызывая при этом 100%-ную гибель спор твердой головни ячменя и пыльной головни овса [156].

Для изучения антимикробной активности сантонина (159), эстафиатина (123) и их производных использованы музейные и клинические штаммы – аэробные и факультативно-анаэробные – Грамположительные бактерий стафилококк золотистый (*Staphylococcus aureus* –штамм 209 P), стафилококк эпидер-мальный (*St. epidermidis*, *Str. Pneumoniae*, *Str. oralis*, *Ent. faecium*, *Ent. faecalis*, *Bac. polymyxa*, *Bac. Subtilis*) и Грамотрицательные бактерий (*Salmonella spp*, *Klebsiella spp*; *Proteus spp*; *Providencia Rettgeri*; *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*), а также представители Грамположительных неспорообразующих ана-эробных бактерий (*Propionibacterium spp*; *Eubacterium sph*) и кокки (*Reptococcus spp*) и 2 штамма грибов из рода (*Candida albicans*) и плесневый гриб – (*Mucor*). В качестве питательных сред для определения антибактериальной активности препаратов применяли мясо – пептонный агар, агар АГВ (для определения чувствительности к антибиотикам), 1% сахарный агар. Антимикробное действие определяли методом диффузии в агар (метод дисков). Для определения фунгистатической (противо-грибковой) активности препаратов применяли метод диффузии в агар на среде Сабуро. В результате изучения антимикробной активности было установлено, что оксимсантонина (189), ацетат сантонинамина (204), моноэтаноламид сантонина (192), метиламид сантонина (193), а также морфолинамин (137) и бензиламин эстафиатина (134) обладают антибактериальной активностью в отношении (16 штаммов) грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *St. epidermidis* и др.) и грамотрицательных бактерий (*Salmonella spp*, *Klebsiella spp* и др.), а также грамположительных неспорообразующих анаэробных бактерий (*Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*) и кокки (*Reptococcus spp.*), а также оказывают выраженное фунгицидное действие в отношении штаммов грибов из рода *Candida albicans* и *Mucor* [108,175,182,189,190,192,194].

Исследование антиоксидантной активности сесквитерпено-вых лактонов эстафиатина (123), сантонина (159) и их новых гетероатомсодержащих производных проводилось с использо-ванием

метода иницированной биохемилюминесценции (таблица 15-1). В результате проведенных исследований было установлено (см. таблицу 15-1), что аминоксиды эстафиатина (137), (138) и (134), а также азотсодержащие производные сантонина (192), (193), (194), (189) и (204) обладают антиоксидантной активностью [108,175,182,189,190,192,194].

Кроме того, выявлена взаимосвязь между структурой и антиоксидантной активностью синтезированных производных. Так, бензиламин (134), морфолин (137) и пиперидин (138) производные эстафиатина теряют антиоксидантную активность самого исходного эстафиатина (123). Уменьшение величины латентного периода в 1,6 раза и выше при переходе от эстафиатина (123) к его трем производным (134), (137) и (138), объясняется отсутствием подвижных атомов водорода экзометиленовой группы лактонного цикла, которая, по-видимому, ингибирует свободнорадикальное окисление (СРО) [108,175,182,189,190,192,194].

Таблица - 15-1 Антиоксидантная активность эстафиатина (123), α -сантонина (159) и их производных (параметры иницированной хемилюминесценции липидов ИХЛ в присутствии синтезированных соединений).

N/N	Номер веществ	H, усл. ед.	t, мин.	tg α	H, y. e.
1	(123)	2,11±0,08	2,9±0,14	3,2±0,19	7,6±0,61
2	(137)	5,5±0,5	1,57±0,07	7,0±0,28	32,5±2,15
3	(138)	5,75±0,6	1,8±0,09	4,5±0,29	16,25±1,5
4	(134)	5,41±0,4	1,7±0,11	5,6±0,22	17,5±1,4
5	(159)	2,75±2,01	1,86±0,12	6,64±0,58	6,41±0,44
6	(189)	2,4±0,11	2,0±0,08	8,0±0,05	15,2±1,2
7	(204)	2,5±0,12	1,6±0,09	4,0±0,15	10,8±1,1
8	(193)	3,6±0,09	1,0±0,08	9,0±0,08	43,75±2,1
9	(194)	3,0±0,1	2,7±0,07	6,0±0,11	9,0±0,08
10	(192)	3,5±0,19	1,5±0,06	9,0±0,07	37,5±3,5
	Ионол	2,17±0,13	7,64±0,15	2,69±0,13	6,34±0,51
	контроль	2,6±0,1	2,0±0,09	3,5±0,29	7,1±0,55

Для всех вышеуказанных производных эстафиатина установлено адекватное изменение параметров иницированной хемилюминесценции липидов (таблица 15-1). В случае морфолин производного эстафиатина (137) имеет место выраженный прооксидантный эффект. Среди производных сантонина: моноэтилоламида (192), метиламида (193), оксима (189) и аминацетата (204)

установлен факт заметного усиления про-оксидантного эффекта при появлении в структуре молекулы метильной группы (у метиламида (193)). В этом случае у метиламида (193) интенсивность мед-ленного свечения растет 6,16 раза по сравнению с контролем (таблица 15-1). Аналогичный эффект роста иницированного свечения выявлен и для моноэтаноламид производного (192), где присутствует гидроксиэтильный фрагмент. Кроме того, в ряду всех исследованных веществ выявлено свойство, которое не характерно для экзогенных анти- и прооксидантов - это сохранение величины латентного периода [108,175,182,189,190,192,194].

Влияние производных сесквитерпенового лактона α -сантонина (159) на растяжение отрезков coleoptiles пшеницы (фитогормональное свойство) сорта Саратовская-29, определялось с помощью измерения длины отрезков coleoptiles пшеницы, проинкубированных в растворах исследуемых соединений (таблица 15-2). Эталонными препаратами служили: 3- β -индолилуксусная кислота (ИУК) и сесквитерпеновый лактон α -сантонин (159), контролем - дистиллированная вода. Результаты исследования воды приняты за 100%.

Таблица 15-2 - Гербицидная активность производных сесквитерпенового лактона α -сантонина (159) на растяжение отрезков coleoptiles пшеницы сорта Саратовская-29.

№ соединения	Название и номер соединения	Шифр соединения	Концентрация в растворе, М/л	Активность, %
1	2	3	4	5
1	6-кетосантони-новая кислота	СН-СО ₂ Н	10 ⁻⁶	97
2	6-кетонатриевая соль сантониновой кислоты	СН-СО ₂ Na	10 ⁻⁶	77
3	3-семикарбазон сантонина	СН-СК	10 ⁻⁶	93
4	3 β -индолилуксусная кислота	ИУК(эталон)	10 ⁻⁶	113
5	α -сантонин	C ₁₅ H ₁₈ O ₃ (эталон)	10 ⁻⁶	120

В результате испытаний было установлено, что семикарбазон производное сантонина (199) при концентрации 10⁻⁶ М/л проявил

наибольшее ингибирующее действие (93%) на растяжение отрезков колеоптелей пшеницы (таблица 15-2) [108, 189,190,192,194].

Исследования по изучению взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью сесквитерпеновых лактонов пока еще не привели к какому либо общему заключению. Вот почему в дополнение к α - метилен - γ - лактонной части, которая, как предполагается, ответственна за многие виды активности, должны быть установлены и другие функциональные группы (структурные фрагменты), также ответственные за биологическую активность этого класса природных соединений.

Репозиторий КарГУ

Глава 4. Методики синтеза производных ханфиллина, эстафиатина и α -сантаонина

Методики синтеза *транс*-эвдесманолидов и *цис*-гваянолидов на основе ханфиллина (110).

Окси-эвдесманолид (111) и диокси-эвдесманолид (112). 0,2 г (0,8 ммоль) Ханфиллина растворили в 5%- ном водном растворе ацетона, при перемешивании добавили 0,142 г (0,8 ммоль) NBS. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем промывали 3 % -ным раствором соляной кислоты, экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой до нейтральной реакции и сушили над сульфатом натрия, растворитель упаривали в вакууме и остаток (0,348 г) хроматографировали на колонке с 6 г силикагеля. При элюировании колонки смесью гексан-этилацетат (4:1) получили оксиэвдесманолид (111) состава $C_{15}H_{18}O_3$ с R_f 0,79 (этилацетат- гексан, 3:2). Выход 0,086 мг (30 %) и т.пл. 161-163 $^{\circ}C$ (этилацетат), $[\alpha]_D^{18} + 50^{\circ}$ (с 0,02; хлороформ). ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 2990, 2950, 2890, 2850, 1780, 1720, 1650, 1420, 1365, 1160, 1100, 1060, 1050, 1020, 980, 950, 650. Элюируя колонку смесью гексан-этилацетат (3:2) получили диокси-эвдесманолид (112) в виде бесцветного кристаллического вещества состава $C_{15}H_{20}O_4$. R_f 0,55 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 0,110 мг (40%) с т.пл. 142-144 $^{\circ}C$ (из этилацетата), $[\alpha]_D^{18} + 46^{\circ}$ (с 0,01; хлороформ). ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3500, 2850, 2790, 1750, 1650, 1420, 1360, 1320, 1270, 1250, 1160, 1110, 1060, 1050, 1020, 950, 750, 680.

Кето-*транс*-эвдесманолид (115) и *транс*-эвдесманолид (116). К раствору 200 мг (0,8 ммоль) ханфиллина в 10 мл хлороформа добавили при 0 $^{\circ}C$ 200 мг 80 %-ной надбензойной кислоты. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 минут. Затем промыли 1M раствором $NaHCO_3$ (2 x 10 мл), водой, сушили над безводным $MgSO_4$, отфильтровали, растворитель отогнали. Остаток (270 мг) хроматографировали на колонке с 10 г силикагеля смесью гексан-этилацетат (1:4) выделили кето-*транс*-эвдесманолид (115) в виде бесцветного кристаллического вещества состава $C_{15}H_{20}O_4$, т.пл. 187-189 $^{\circ}C$ (из этилацетата), $[\alpha]_D^{18} + 46^{\circ}$ (с 0,02; хлороформ), R_f 0,45 (этилацетат). Выход 84,5 мг (45%). ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3530, 300, 2950, 2920, 2890, 1780, 1740, 1620, 1460, 1430, 1400, 1350, 1300, 1280, 1150, 1070, 1000, 980, 880. Элюируя колонку этилацетатом выделили эвдесманолид (116), в виде бесцветного кристаллического вещества состава $C_{15}H_{20}O_4$, т.пл. 188-190 $^{\circ}C$ (из этилацетата), $[\alpha]_D^{18} + 30^{\circ}$ (с 0,01;

хлороформ). R_f 0,25 (этилацетат). Выход 100 мг (53 %). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3400, 2970, 2880, 1780, 1680, 1650, 1420, 1365, 1320, 1270, 1250, 1160, 1110, 1060, 1050, 1020, 980, 950. Масс-спектр (m/z , %): 264 M^+ , (15,3), 246(9,4), 231(11,3), 217 (11), 203 (10,5), 189 (10,8), 175 (21,4), 165 (45,4), 149(45), 133(22,7), 119(31,4), 107(32,7), 95(34), 91(35), 81(35), 67(26,6), 55(54), 43 (100).

Кето- и гидрокси - эвдесманолиды (118) и (119). К раствору 0,3 г (0,12 ммоль) ханфиллина в 15 мл хлороформа при перемешивании и при комнатной температуре прибавили по каплям 4,60 мл 99%-ной муравьиной кислоты. Смесь выдерживали в течение 3 часов. Затем промыли 1М раствором NaHCO_3 (2 x 10 мл), водой, сушили над безводным MgSO_4 , отфильтровали, растворитель отогнали. Остаток (0,328 г) хроматографировали на колонке с 6 г силикагеля. При элюировании колонки смесью этилацетат-гексан (4:1) выделили кетон (118), в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, с т.пл. 136-138 $^{\circ}\text{C}$. R_f 0,54 (этилацетат- гексан, 3:2). Выход 0,204 г (68%). $[\alpha]_D^{18} +96^{\circ}$ (с 0,02; хлороформ). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3000, 2980, 2910, 2840, 1760, 1700, 1650, 1640, 1320, 1265, 1235, 1160, 1100, 1050, 1020, 950, 750. Масс-спектр (m/z , %): 248 M^+ (9,4), (15,3), 231(11,3), 217 (11), 203 (10,5), 189 (10,8), 175 (21,4), 165 (45,4), 149(45), 133(22,7), 119(31,4), 107(32,7), 95(34), 91(35), 81(35), 67(26,6), 55(54), 43 (100). При элюировании колонки смесью этилацетат-гексан (3:2) выделили гидрокси-эвдесманолид (119) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, с т.пл. 175-177 $^{\circ}\text{C}$ (из этилацетата). R_f 0,37 (этилацетат- гексан, 3:2). Выход 0,06 г (20%). $[\alpha]_D^{18} +106^{\circ}$ (с 0,02; хлороформ). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3500, 3000, 2980, 2910, 2840, 1780, 1640, 1320, 1265, 1235, 1160, 1100, 1050, 1020, 950, 750.

Изомерные цис-гваянолиды (121) и (122). К раствору 200 мг (0,8 ммоль) ханфиллина в 3 мл хлороформа при комнатной температуре прибавили 0,13 мг (0,8 ммоль) п-толуолсульфохлорида и 0,20 мл (0,8 ммоль) пиридина. Смесь кипятили при 30-50 $^{\circ}\text{C}$ в течение 2-3 часов. Затем экстрагировали этилацетатом, промывали 3 %-ным раствором соляной кислоты и водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, растворитель упаривали в вакууме и остаток (0,230 г) хроматографировали на колонке с 2 г силикагеля. При элюировании колонки гексаном получили цис-гваянолид (121) в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ с т. пл. 90-92 $^{\circ}\text{C}$. R_f 0,92 (этилацетат-пепт.эфир, 1:4), $[\alpha]_D^{18} +40^{\circ}$ (с 0,001; хлороформ). Выход 103 мг (55%). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,24 (3H, уширенный синглет, CH_3 - 4); 0,85 (3H, дублет, $j=3$ Гц, CH_3 -10); 4,87 (1H, уширенный дублет, $j=3$ Гц, H-3); 2,15 (1H, мультиплет, H-5); 3,97 (1H, триплет, $j=10$ и 5 Гц, H-6); 5,44 (1H, дублет, $j=3$ Гц, H-13a); 6,15 (1H, дублет

$j=3$ Гц, Н-136); ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 2900, 2865, 1760, 1660, 1545, 1535, 1450, 1330, 1220, 1100, 1110, 1020, 910, 830, 735. При элюировании колонки смесью гексан-этилацетат (3:1) выделили цис-гваянолид (122) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$. R_f 0,76 (этилацетат-петр.эфир, 1:4). Выход 85 мг (30 %) с т.пл. 151-153 °С, $[\alpha]^{18}_D + 58^\circ$ (с 0,01; хлороформ). Спектр ЯМР- ^1H (δ , м.д.) : 1,22 (3Н, уширенный синглет, CH_3 -4); 0,86 (3Н, дублет, $j=3$ Гц, CH_3 -10); 4,87 (1Н, уширенный дублет, $j=3$ Гц, Н-3); 2,15 (1Н, мультиплет, Н-5); 3,97 (1Н, триплет, $j=10$ и 5 Гц, Н-6); 5,44 (1Н, дублет, $j=3$ Гц, Н-13а); 6,15 (1Н, дублет, $j=3$ Гц, Н-13б); ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 2940, 2865, 1760, 1660, 1555, 1535, 1475, 1390, 1275, 1100, 1110, 1020, 910, 830, 735.

Методики синтеза гетероатомсодержащих производных эстафиатина (123).

Эстафиатон (124) и изозалузанин-С (125). К раствору 500 мг (2 ммоль) эстафиатина в 5 мл диэтилового эфира прибавили при комнатной температуре 0,3 мл эфирата трехфтористого бора. Смесью перемешивали в течение 15 минут, затем промыли водой (3x10 мл), сушили над безводным MgSO_4 , отфильтровали и растворитель упарили, остаток (540 мг) хроматографировали на колонке с 7 г силикагеля. При элюировании колонки смесью гексан-этилацетат 3:2 получили эстафиатон (124) в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$, т.пл. 140-142 °С (из этилацетата), $[\alpha]^{19}_D + 126^\circ$ (с 0,005; хлороформ), R_f 0,72 (эфир). Выход 280 мг (56%). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3000, 2950, 2910, 2890, 1780, 1745, 1680, 1655, 1460, 1420, 1340, 1310, 1280, 1260, 1160, 1120, 1100, 1010, 970, 920. При элюировании колонки смесью гексан-этилацетат (2:3) выделили изозалузанин С (125) в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$, т.пл. 142-144 °С (диэтиловый эфир), R_f 0,60 (гексан-эфир, 2:3). Выход 90 мг (90 %). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3500, 3000, 2950, 2870, 1780, 1680, 1655, 1460, 1430, 1400, 1270, 1160, 1000, 900.

Анолид (126) и изоанолид (127). К раствору 500 мг (2 ммоль) эстафиатина в 5 мл диоксана прибавили при комнатной температуре 1 мл 5%-ной серной кислоты. Смесью перемешивали в течение 30-40 минут, затем вакуумировали на ротационном испарителе, остаток растворили в 4 мл этилацетата, промыли водой, сушили над безводным MgSO_4 , отфильтровали и растворитель упарили, остаток (520 мг) хроматографировали на колонке с 6 г силикагеля. При элюировании колонки смесью гексан-этилацетат 2:3 выделили анолид (126) в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, т.пл. 167-169 °С (из этанола), $[\alpha]^{19}_D + 53^\circ$ (с 0,01; хлороформ). Выход 380 мг (80%). R_f 0,50 (гексан-

этилацетат, 2:3). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3550,3000, 2950, 2910, 2890, 1750, 1670,1640, 1460, 1420, 1340, 1310, 1280, 1260, 1160, 1120, 1100, 1010, 970, 920. При элюирования колонки смесью гексан-этилацетат (2:3) выделили изоанолид (127) в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, т.пл. 155-157 °С (из этанола), $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ - 80° (с 0,01; спирт). Выход 57 мг (12%). R_f 0,40 (гексан-этилацетат, 2:3). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3550,3000, 2950, 2910, 2890, 1750, 1670,1640, 1460, 1420, 1340, 1310, 1280, 1260, 1160, 1120, 1100, 1010, 970, 920.

Хлоргидрины (128) и (129). Через раствор 300 мг (1,2 ммоль) эстафиатина (111) в 20 мл тетрагидрофурана пропускали в течение 2-3 минут при комнатной температуре газобразный хлористый водород. Затем ТГФ отогнали в вакууме, остаток растворили в этилацетате и последовательно промыли 3%-ным раствором NaHCO_3 и водой, сушили над MgSO_4 , отфильтровали, растворитель отогнали. Остаток (320 мг) хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля. При элюировании колонки смесью гексан-этилацетат (3:7) получили бесцветное кристаллическое вещество (128) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Cl}$, т.пл. 205 °С (этилацетат), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ - 14° (с 0,013; хлороформ), R_f 0,55 (эфир). Выход 202 мг (60%). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3535, 3000, 2950, 2880, 1760, 1680, 1660, 1460, 1420, 1340, 1320, 1290, 1280, 1180, 1100, 1000, 980, 940, 910, 820, 740, 710, 680, 610, 510. Масс-спектр (m/z , %): 282 M^+ (29), 264 (25), 247(26), 229(39), 91(44), 53(41), 43(100). Элюируя колонку смесью гексан-этилацетат (1:4) получили бесцветное кристаллическое вещество (129) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Cl}$, т.пл. 163-166 °С (диэтиловый эфир), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 18° (с 0,005; хлороформ), R_f 0,45 (эфир). Выход 84,16 мг (25%). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3536, 3000, 2950, 2880, 1760, 1680, 1659, 1460, 1420, 1340, 1320, 1290, 1280, 1180, 1100, 980, 940, 820, 720, 650, 600, 515. Масс-спектр (m/z , %): 282 (M^+), 264 (M^+)- H_2O (11,4), 246 (31,4), 228 (31,4), 228(10), 221(15,7), 203(21,4), 185(5,7), 179(31,4), 161(20), 145(17,1), 131(24,2), 123(17,1), 117(14,2), 105(22,8), 91(34,2), 85(25,7), 74(10), 67(15,7), 53(32,8), 43(100).

Препаративный метод синтеза эстафиатона (124). К раствору 500 мг (2 ммоль) эстафиатина (123) в 4 мл CHCl_3 прибавляют при комнатной температуре 0,25 мл эфирата трехфтористого бора. Перемешивают в течение 5-7 минут. Затем промывают водой (3x10 мл), сушат над безводным MgSO_4 , отфильтровывают и растворитель упаривают в вакууме, остаток (540 мг) перекристаллизовывают из этилацетата, получают эстафиатон (124) с выходом 470-480 мг (96-98%) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 140-142 °С.

Моноэтаноламин (131) и 6-гидрокси-моноэтаноламид (130). 200 мг (0,8 ммоль) эстафиатина растворили в 1,5 мл этилового спирта и прибавили 0,037 мл (0,88 ммоль) моноэтаноламина. Смесью

перемешивали при 25-30⁰ С в течение 24 часов, затем спирт отогнали в вакууме. Остаток растворив в этилацетате промыли водой до нейтральной реакции, сушили над сульфатом натрия, растворитель упарили в вакууме. Остаток (213 мг) хроматографировали на колонке с 4 г силикагеля. При элюировании колонки со смесью гексан-этилацетат (4:1) выделили амин (131) в виде бесцветных кристаллов состава C₁₇H₂₅O₄N, R_f 0,50 (этилацетат-гексан 3:2), т.пл. 135-137 °С (спирт), [α]_D²⁰ – 18° (с 0,01; этанол). Выход 50 мг (20%). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 3530, 3450, 2930, 1780, 1640, 1450, 1380, 1270, 1430, 1170, 1020, 910, 825, 760. При элюировании колонки этилацетатом получили амид (130) состава C₁₇H₂₅O₄N, R_f 0,08 (этилацетат-гексан 3:2). Т.пл. 156-158 °С (спирт), [α]_D²⁰ – 38° (с 0,01; этанол). Выход 176 мг (65%). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 3530, 3450, 2930, 1660, 1459, 1380, 1195, 1020, 900, 800, 750.

Метиламин (133) и метиламид (132). К раствору 100 мг (0,4 ммоль) эстафиатина в этиловом спирте добавили 0,022 мл (0,48 ммоль) 25 %-ного метиламина. Смесью перемешивали при 25-30 °С в течение 5 часов. Затем спирт отогнали в вакууме, остаток растворили в этилацетате промывали водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали, остаток (0,11 г) хроматографировали на колонке с 2г силикагеля.

При элюировании колонки смесью бензол-этилацетат (8:2) выделили метиламин (133), в виде бесцветного кристаллического вещества состава C₁₆H₂₁O₃N, т.пл.138-140 °С (этилацетат-гексан). Выход 45 мг (30%). [α]_D²⁰ – 34° (с 0,015; этанол). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 3450, 3000, 2890, 2390, 1790, 1650, 1450, 1350, 1200, 1020, 900, 750, 700. При элюировании колонки этилацетатом выделили кристаллически метиламид (132) состава C₁₆H₂₃O₃N, R_f 0,15 (этилацетат-бензол 3:2). Т.пл. 176-178 °С (из этилового спирта). Выход 59 мг (53%). [α]_D²⁰ – 101° (с 0,1; этанол). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 3450, 3000, 2850, 2390, 1690, 1460, 1350, 1190, 1050, 900, 800, 700.

Бензиламин эстафиатина (134). 300 мг (1,2 ммоль) эстафиатина растворили в 2,25 мл этилового спирта и при комнатной температуре добавили 0,157 мл (1,44 ммоль) бензиламина. Смесью выдерживали в течение 1,5 часов при температуре 25-30⁰С. Выпавшее вещество перекристаллизовывали из спирта. Состав C₂₂H₂₅O₃N, R_f 0,44 (этилацетат-гексан, 3:2), т.пл. 88-90 °С (спирт), [α]_D²⁰ – 122°(с 0,05; хлороформ). Выход 407 мг (96%). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 3450, 2935, 2865, 1780, 1640,1455,1390, 1270, 1185, 1170, 1085, 1025,1010, 915, 830, 750, 715. Спектр ЯМР-¹Н (в δ, м.д.): 1,53 (3Н, синглет, СН₃-4); 2,84 (1Н, уширенный синглет, Н-3); 3,03 (1Н, уширенный триплет, j= 9 Гц, Н-6); 2,53 (1Н, мультиплет, Н-13а); 2,53 (1Н, мультиплет, Н-13б); 4,50

(1H, уширенный синглет, H-14a); 4,50 (1H, уширенный синглет, H-14б); 3,43 (1H, синглет, -NCH₂Ph); 7,09 (5H, уширенный синглет, -NCH₂Ph).

Диметиламин эстафиатина (135). К раствору 100 мг (0,4 ммоль) эстафиатина в 0,75 мл этилового спирта при комнатной температуре по каплям прибавили 0,1 мл (0,8 ммоль) 33%-ного диметиламина. Смесь перемешивали в течение 1,5 часов при температуре 25-30⁰С. Получили кристаллическое вещество состава C₁₇H₂₅O₃N, R_f 0,28 (этилацетат-гексан, 3:2), т.пл. 76-78 °С (этанол). Выход 103 мг (87%). [α]²⁰_D -12° (с 0,001; хлороформ). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 2935, 2870, 2825, 2775, 2380, 1770, 1640, 1470, 1270, 1185, 1010, 910, 830. Спектр ПМР (δ, м.д.): 1,56 (3H, синглет, CH₃-4); 2,90 (1H, уширенный синглет, H-3); 3,12 (1H, триплет, j=10 Гц, H-6); 2,37 (1H, дублет-дублет, j=8 и 9 Гц, H-13a); 2,65 (1H, дублет-дублет, j=8 и 9 Гц, H-13б); 4,53 (1H, дублет, j=3 Гц, H-14a); 4,53 (1H, дублет, j=3 Гц, H-14б); 1,89 (6H, синглет, -N(CH₃)₂).

Диэтиламин (136). 300 мг (1,22 ммоль) эстафиатина растворили в 2 мл этилового спирта, прибавили по каплям 0,511 мл (1,46 ммоль) диэтиламина. Смесь выдерживали при температуре 25-30⁰С в течение 2 часов. Получили (136) в виде бесцветных кристаллов состава C₁₉H₂₉O₃N, выход 343 мг (90%). Т.пл. 105-107 °С (этанол). [α]²⁰_D -18° (с 0,001; хлороформ). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 2930, 1790, 1630, 1595, 1460, 1380, 1265, 1170, 1020, 830.

Морфолин (137). 300 мг (1,2 ммоль) эстафиатина растворили в 2,25 мл этилового спирта, добавили 0,152 мл (1,4 ммоль) морфолина. Смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 25-30⁰С. Спирт отогнали в вакууме, остаток перекристаллизовали в спирте. В результате получили амин (137), в виде кристаллического вещества состава C₁₉H₂₇O₄N, R_f 0,32 (этилацетат-гексан 3:2). Т.пл. 74-76 °С (спирт). Выход 332 мг (85%). [α]²⁰_D -112° (с 0,1; хлороформ). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 2945, 1770, 1640, 1460, 1460, 1310, 1180, 1125, 1080, 1020, 920, 880, 835.

Пиперидин (138). При комнатной температуре к раствору 300 мг (1,2 ммоль) эстафиатина в 2,25 мл этанола при перемешивании прибавили 0,145 мл (1,2 ммоль) пиперидина. Смесь выдерживали 45 минут при температуре 25-30⁰С. Затем спирт отогнали, выпавшее вещество перекристаллизовывали из спирта. Получили амин (138) в виде бесцветных кристаллов состава C₂₀H₂₉O₃N с т.пл. 85-88 °С (спирт). R_f 0,55 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 377 мг (95%). [α]²⁰_D -115° (с 0,1; хлороформ). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 2940, 1779, 1640, 1450, 1175, 1015, 915, 830.

Диэтаноламин (139). 200 мг (0,8 ммоль) Эстафиатина растворили в 2 мл этилового спирта, добавили по каплям раствор 100

мг (0,96 ммоль) диэтанолamina в 1 мл спирта. Смесь выдерживали при 30 °С в течение 5 часов. Затем спирт отогнали в вакууме, остаток растворили в этилацетате, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, растворитель вакуумировали, полученный остаток перекристаллизовали из этанола. Получили амин (139) в виде бесцветных игольчатых кристаллов состава $C_{19}H_{27}O_5N$, R_f 0,15 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 242 мг (85%). $[\alpha]^{20}_D -25^\circ$ (с 0,01; хлороформ). ИК-спектр ($\nu_{max}, \text{см}^{-1}$): 3400, 2930, 1770, 1635, 1450, 1180, 1050, 915, 830, 770. Спектр ЯМР- 1H (δ , м.д.): 1,20 (3H, дублет CH_3-4); 3,18 (1H, триплет, $j=10$ Гц, H-6); 3,87 (1H, уширенный синглет, H-13a); 3,87 (1H, уширенный синглет, H-13b); 4,65 (1H, дублет, $j=2,5$ Гц, H-14a); 4,65 (1H, дублет, $j=2,5$ Гц, H-14b); 3,51 (4H, уширенный синглет, $-N(CH_2CH_2OH)_2$).

Фенилгидразон (140). 108 мг (0,75 ммоль) солянокислого фенилгидразина и 62 мг (0,75 ммоль) безводного ацетата натрия кипятили в абсолютном этиловом спирте. Прилили горячий раствор 94 мг (0,38 ммоль) эстафиатона (124) в 2 мл этилового спирта. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем декантировали, промывали эфиром и получили фенилгидразон (193), в виде бесцветных кристаллов состава $C_{21}H_{24}O_2N_2$, т.пл. 198-200 °С (эфир), R_f 0,78 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 105 мг (82%). $[\alpha]^{20}_D -51^\circ$ (с 0,015; хлороформ). ИК-спектр ($\nu_{max}, \text{см}^{-1}$): 2335, 1770, 1745, 1660, 1620, 1600, 1510, 1380, 1310, 1265, 1175, 1010, 960, 910, 770, 740.

Семикарбазон (141). 300 мг (2,6 ммоль) солянокислого семикарбазида и 300 мг (3,6 ммоль) безводного ацетата натрия кипятили в этиловом спирте. Фильтровали в горячем виде, к фильтрату добавили раствор 100 мг (0,4 ммоль) эстафиатона (124) в 3 мл этилового спирта. Смесь перемешивали в течение 3 часов. Затем промывали водой, экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над сульфатом натрия. При отгонке растворителя в вакууме получили продукт (141). Кристаллическое вещество состава $C_{16}H_{21}O_3N_3$, т.пл. 156-158 °С (спирт), R_f 0,13 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 102 мг (84%). $[\alpha]^{20}_D -13^\circ$ (с 0,01; хлороформ). ИК-спектр ($\nu_{max}, \text{см}^{-1}$): 3000, 2950, 1900, 1810, 1760, 1700, 1690, 1580, 1455, 1285.

Оксим (142) и 13-гидроксиаминооксим (143). К раствору 140 мг (0,56 ммоль) эстафиатона (124) в этиловом спирте прибавили 92 мг (1,3 ммоль) солянокислого гидроксиламина и 106 мг (1,3 ммоль) ацетата натрия. Смесь кипятили в течение 20 часов. Затем спирт отогнали в вакууме, остаток растворили в хлороформе, промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали, остаток (0,2 г) хроматографировали с 4 г силикагеля. При элюировании колонки смесью гексан-этилацетат (7:3) выделили оксим (142) состава $C_{15}H_{19}O_3N$, R_f 0,53 (этилацетат-гексан, 3:2). Т.пл. 141-143 °С (спирт). Выход 33 мг

(24%). $[\alpha]_D^{20} +67^\circ$ (с 0,005; спирт), ИК-спектр ($\nu_{\max}, \text{см}^{-1}$): 3400, 2930, 1780, 1650, 1450, 1190, 1000, 950, 760. При элюировании колонки смесью гексан-этилацетат (6:4) выделили вещество (143), в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2$, R_f 0,17 (этилацетат-гексан, 3:2). Т.пл. 181-183 $^\circ\text{C}$ (спирт). Выход 90 мг (56%). $[\alpha]_D^{20} +70^\circ$ (с 0,005; спирт). ИК-спектр ($\nu_{\max}, \text{см}^{-1}$): 3480, 3400, 3400, 3020, 2940, 1780, 1680, 1460, 1190, 1010.

3-Кето-гвай—1(2), 10(14), 11(13)-триен-6,12-олид (144).

К раствору 95 мг (0,37 ммоль) эстафиатона (124) в 2 мл CHCl_3 прибавили в течение 30 минут по каплям добавили 0,017 мл (0,37 ммоль) брома и 0,02 мл уксусной кислоты в 2 мл хлороформа. Реакцию выдерживали в комнатной температуре в течение 4 часов. Затем в смесь добавили бикарбонат натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным карбонатом натрия, фильтровали и растворитель отогнали в вакууме. Остаток (0,21 г) хроматографировали на колонке с 4 г силикагеля. При элюировании колонки смесью этилацетат-гексан (1:9) выделили продукт (144) в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ с т.пл. 123-125 $^\circ\text{C}$ (из эфира). R_f 0,47 (этилацетат-гексан, 1:4), выход 60 мг (66%). $[\alpha]_D^{20} -13^\circ$ (с 0,002; хлороформ). ИК-спектр ($\nu_{\max}, \text{см}^{-1}$): 2940, 1760, 1700, 1640, 1660, 1310, 1265, 1150, 825.

3-Кето-13-бис-(β -гидроксиэтил)-амин-гвай-10(14)-ен-6,12-олид (145). К раствору 200 мг (0,8 ммоль) эстафиатина (123) в 2 мл абсолютном этиловом спирте добавили по каплям раствор диэтанолamina в 1 мл спирта. Реакция проведена при 40 $^\circ\text{C}$ в течение 3 часов. После отгонки спирта в вакууме, остаток растворили в этилацетате и промыли водой. Экстракт сушили над NaSO_4 и фильтровали. Остаток (0,3 г) хроматографировали на колонке с 6 г силикагеля. При элюировании колонки этилацетатом получили амин (145) состава $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$, т.пл. 175-177 $^\circ\text{C}$ (из эфира). R_f 0,15 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 242 мг (86%). ИК-спектр ($\nu_{\max}, \text{см}^{-1}$): 3400, 2930, 1770, 1635, 1450, 1180, 1050, 915, 830, 770.

3-Кето-13-бис-(β -хлорэтил)-амин-гвай-10(14)-ен-6,12-олид

(146). К раствору 110 мг (0,31 ммоль) амина (145) в 1 мл абсолютном этиловом спирте добавили при 0 $^\circ\text{C}$ по каплям раствор хлористого тионила в 2 мл бензола. Реакцию выдерживали в течение 5 часов. Потом отогнали избыточное количество хлористого тионила и бензола в вакууме. К остатку добавили воду и экстрагировали с этилацетатом. Экстракт сушили над NaSO_4 , остаток (0,16 г) хроматографировали на колонке с 4 г силикагеля. При элюировании колонки бензолом получили соединение (146) в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NCl}_2$, R_f 0,32 (этилацетат-петролейн. эфир, 3:2). Т.пл. 203-205

$^{\circ}\text{C}$ (эфир). Выход 96 мг (80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +39^{\circ}$ (с 0,007; хлф.). ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 2935, 1780, 1750, 1655, 1635, 1450, 1310, 1265, 1170, 1010, 970, 910, 830, 740.

Диацетамид (147). 200 мг (0,8 ммоль) эстафиатина растворили в 0,4 мл (7,2 ммоль) ацетонитрила, затем при температуре 0°C прибавили по каплям 1 мл серной кислоты. При этой температуре смесь выдерживали в течение 25 минут. Затем прилили воду и нейтрализовали карбонатом натрия. Экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия. Остаток (0,19 мг) хроматографировали на колонке с 4 г силикагеля. При элюировании колонки бензолом выделили кристаллическое вещество (147) состава $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$, т.пл. $86-88^{\circ}\text{C}$ (бензол), R_f 0,3 (этилацетат-бензол, 2:3). Выход 145 мг (53%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +19^{\circ}$ (с 0,001; хлф.). ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3520, 3460, 2940, 1760, 1710, 1675, 1595, 1465, 1270, 1160, 1120, 1010, 960, 895, 830.

Дибензамид (148). 200 мг (0,8 ммоль) эстафиатина растворили в 0,74 мл (7,2 ммоль) бензонитрила при температуре 0°C прибавили по каплям 1 мл серной кислоты. При этой температуре смесь выдерживали в течение 25 минут. Затем прилили воду и нейтрализовали карбонатом натрия. Экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия. Остаток (0,35 мг) хроматографировали на колонке с 8 г силикагеля. При элюировании колонки смесью бензол-этилацетат (9:1) выделили вещество (148) состава $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$, R_f 0,37 (этилацетат-пегр.эф.3:2). Выход 210 мг (56%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +28^{\circ}$ (с 0,001; хлф.). ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3400, 2940, 1765, 1710, 1675, 1595, 1465, 1270, 1160, 1120, 1010, 960, 895, 830.

Методики синтеза гетероатомсодержащих производных α -сантонина (159).

Моноэтаноламид сантонина (192). К раствору 100 мг (0,4 ммоль) сантонина в 1 мл этилового спирта добавили 0,044 мл (0,44 ммоль) моноэтанолamina. Смесь кипятили в течение 2 часов, затем спирт отогнали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Получили амид (192) в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}$, т.пл. $134-137^{\circ}\text{C}$ (спирт этиловый), R_f 0,26 (этилацетат-бензол, 3:2). Выход 88 мг (81%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -121^{\circ}$ (с 0,1; этанол). ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3550, 3450, 3200, 3000, 2800, 2390, 2000, 1680, 1660, 1630, 1480, 1390, 1270, 1100, 900, 700. Спектр ЯМР- ^1H (δ , м.д.): 2,61 (3H, синглет CH_3 -4); 1,03 (3H, синглет CH_3 -10); 1,37 (1H, дублет, $j=7,5$ Гц, CH_3 -11); 6,53 (1H, дублет, $j=10$ и Гц, H-2,); 6,32 (1H, дублет $j=10$ Гц, H-1); 4,77 (1H, уширенный дублет, $j=11$ Гц, H-6); 3,55 (1H, квартет, $j=7,5$ и 4 Гц, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$); ; 3,78 (1H, квартет, $j=2,5$ и 5 Гц, -

CONH(CH₂)₂OH); 4,01 (1H, триплет, j=5 Гц, -CONH(CH₂)₂OH); 5,05 (1H, уширенный синглет, -CONH(CH₂)₂OH);

Метиламид сантонины (193). К раствору 100 мг (0,4 ммоль) сантонины в 1,2 мл этилового спирта добавили 0,18 мл (0,8 ммоль) метиламина (25%-ный). Смесь кипятили в течение 3 часов, затем спирт отогнали в вакууме. Остаток перекристал-лизывали из этанола. Получили метиламид (193) состава C₁₆H₂₃O₃N, т.пл. 159-161 °С (из этилового спирта), R_f 0,26 (этилацетат-бензол, 3:2). Выход 70 мг (74%). [α]²⁰_D -36,8° (с 0,05; хлороформ). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 3550, 3450, 3200, 3000, 2800, 2390, 2000, 1680, 1660, 1630, 1480, 1390, 1270, 1100, 900, 700. Спектр ПМР (δ, м.д.): 2,69 (3H, синглет CH₃-4); 1,04 (3H, синглет CH₃-10); 1,35 (1H, дублет, j=7,5 Гц, CH₃-11); 6,56 (1H, дублет, j=10 и Гц, Н-2.); 6,34 (1H, дублет, j=10 Гц, Н-1); 4,76 (1H, дублет, j=10 Гц, Н-6); 3,51 (1H, квартет, j=6,5 и 4 Гц -CONHCH₃); 2,92 (3H, дублет, j=5 Гц).

Бензиламид сантонины (194). К раствору 100 мг (0,4 ммоль) сантонины в 1 мл этилового спирта добавили 0,044 мл (0,44 ммоль) бензиламина. Реакцию проводили при температуре 70-80 °С в течение 2 часов, затем спирт отогнали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Получили соединение (194) состава C₂₂H₂₇O₃N, т.пл. 176-178 °С (спирт). [α]²⁰_D -99,3° (с 0,01; спирт), R_f 0,56 (этилацетат-гексан, 2:3). Выход 60 мг (50%). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 3550, 3400, 2940, 2300, 1660, 1480, 1450, 1300, 1100, 700. Спектр ПМР (δ, м.д.): 2,61 (3H, синглет CH₃-4); 1,03 (3H, синглет CH₃-10); 1,37 (1H, дублет, j=7,5 Гц, CH₃-11); 6,53 (1H, дублет, j=10 Гц, Н-2.); 6,32 (1H, дублет, j=10 Гц, Н-1); 4,77 (1H, уширенный дублет, j=11 Гц, Н-6); 3,55 (1H, квартет, j=7,5 и 4 Гц, -CONH(CH₂)₂OH); 3,78 (1H, квартет, j=2,5 и 5 Гц, -CONH(CH₂)₂OH); 4,01 (1H, триплет, j=5 Гц, -CONH(CH₂)₂OH); 5,05 (1H, уширенный синглет, -CONH(CH₂)₂OH);

Диэтаноламин (196) и диэтаноламид (195). 100 мг (0,4 ммоль) α-сантонины растворили в 1,5 мл этилового спирта, добавили 0,05 мл (0,46 ммоль) диэтанолamina. Смесь кипятили в течение 3 часов. Спирт отогнали в вакууме, остаток растворили в этилацетате и промывали водой, сушили над сульфатом натрия и растворитель упаривали. Остаток (0,15 г) хроматографировали с 3 г силикагеля. При элюировании колонки смесью этилацетат-бензол (1:9) выделили диэтаноламин (196) состава C₁₉H₂₉O₅N, т.пл. 149-151 °С (спирт), R_f 0,61 (этилацетат-бензол, 3:2). Выход 18 мг (14%). [α]²⁰_D -103,1° (с 0,01; спирт). ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 3530, 3000, 2890, 2390, 1750, 1700, 1600, 1390, 1290, 1150, 1090, 930, 700. При элюировании колонки этилацетатом выделили амид (195), в виде бесцветных кристаллов состава C₁₉H₂₉O₅N с т.пл. 189-191 °С (этанол), R_f 0,12 (этилацетат-бензол, 3:2). Выход 70 мг (53%). [α]²⁰_D -115,6° (с 0,01; спирт). ИК-

спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3600, 3540, 3459, 2900, 1700, 2390, 1660, 1700, 1450, 1390, 1050, 900.

Диэтиламин (198) и 6-гидрокси-диэтиламид (197). 200 мг (0,8 ммоль) α -сантонины растворили в 1,5 мл этилового спирта, прибавляли 0,082 мл (0,86 ммоль) диэтиламина. Смесь кипятили в течение 3,5 часов. Спирт упаривали в вакууме, остаток растворили в этилацетате и промывали водой, сушили над сульфатом натрия, растворитель отогнали в вакууме. Остаток (0,15 г) хроматографировали с 3 г силикагеля. При элюировании колонки смесью этилацетат-бензол (2:8) выделили амин (198) состава $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$, т.пл. 123-125 $^{\circ}\text{C}$ (этанол), R_f 0,7 (этилацетат-бензол, 3:2). Выход 19 мг (15%). $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -87^{\circ}$ (с 0,002; хлф.). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3000, 2890, 2390, 1760, 1700, 1600, 1400, 1380, 1290, 1185, 1090, 930, 750. При элюировании колонки этилацетатом выделили амид (197), в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$, т.пл. 163-165 $^{\circ}\text{C}$ (этанол), R_f 0,14 (этилацетат-бензол, 3:2). Выход 74 мг (58%). $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -67^{\circ}$ (с 0,01; хлф.). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3540, 3450, 3000, 2890, 2390, 1700, 1660, 1640, 1400, 1290, 1185, 1090, 900, 700.

Препаративный метод синтеза оксимсантонины (189). 500 мг (2 ммоль) сантонины растворили в 2 мл пиридина, добавили 170 мг (2,5 ммоль) солянокислого гидросиламина. Смесь кипятили в течение 5-7 часов. Пиридин отогнали, остаток растворили в этилацетате и промыли 3 % -ным раствором соляной кислоты. Органический слой сушили над сульфатом натрия, растворитель упаривали и остаток (0,6 г) перекристаллизовали из этилового спирта. Получили оксим (189) в виде бесцветных кристаллов. Состав $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$. Т.пл. 203-205 $^{\circ}\text{C}$ (этанол). Выход 480 мг (98%). $[\alpha]^{18}_{\text{D}} -108^{\circ}$ (с 0,02; хлф.). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3500, 3300, 2900, 1780, 1620, 1500, 1480, 1300, 1150, 1050, 980, 800, 700. Спектр ПМР (δ , м.д.): 2,06 (3H, синглет CH_3 -4); 1,28 (3H, синглет CH_3 -10); 1,18 (1H, дублет, $j=6$ Гц, CH_3 -11); 6,84 (1H, дублет, $j=10$ Гц, H-2); 5,96 (1H, дублет, $j=10$ Гц, H-1); 9,21 (1H, уширенный синглет, =NOH).

Гидросиламинооксим (190) (основной компонент). 100 мг (0,4 ммоль) α -сантонины растворили в 5 мл этилового спирта, прибавили 250 мг (3,8 ммоль) солянокислого гидросиламина и 280 мг (3,8 ммоль) ацетата натрия. Смесь кипятили в течение 15 часов. Затем спирт упаривали в вакууме, остаток растворили в этилацетате и промывали водой, сушили над сульфатом натрия. Остаток (0,13г) хроматографировали с 3 г силикагеля. При элюировании колонки смесью этилацетат-гексан (3:7) выделили продукт (190) состава $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$, R_f 0,8 (этилацетат-гексан, 2:3). Т.пл. 217-219 $^{\circ}\text{C}$ (спирт этиловый). Выход 85 мг (70%). $[\alpha]^{18}_{\text{D}} -99^{\circ}$ (с 0,02; хлф.). ИК-спектр

(v_{\max} , см^{-1}): 3600, 3400, 2890, 2390, 1780, 1700, 1630, 1540, 1290, 1100, 940, 700. При элюировании колонки смесью этилацетат-гексан (1:4) выделили оксим (189) с выходом 19 мг (20%). Данные приведены выше.

Семикарбазид сантонина (199). 180 мг (1,6 ммоль) солянокислого семикарбазида и 130 мг (1,6 ммоль) безводного ацетата натрия кипятили в 3 мл этилового спирта. Фильтровали в горячем виде, к фильтрату добавили раствор 200 мг (0,8 ммоль) α -сантонина в 3 мл этилового спирта. Смесью кипятили в течение 3 часов. Затем растворитель упарили в вакууме, остаток растворили в этилацетате, промывали водой, сушили над сульфатом натрия. Растворитель отогнали в вакууме, остаток (0,23 г) перекристаллизовали из этилового спирта, получили семикарбазон (199) в виде бесцветных кристаллов состава $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$, т.пл. 53-55 °С (спирт), R_f 0,16 (этилацетат-бензол, 3:2). Выход 160 мг (60%). $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +13,5^\circ$ (с 0,002; хлф.). ИК-спектр (v_{\max} , см^{-1}): 3400, 3000, 2480, 2000, 1750, 1620, 1450, 1300, 1250, 1000, 800, 700. Спектр ПМР (δ , м.д.): 2,43 (3H, синглет CH_3 -4); 1,14 (3H, синглет CH_3 -10); 1,14 (1H, дублет, $j=6$ Гц, CH_3 -11); 7,27 (1H, дублет, $j=10$ Гц, H-2); 6,05 (1H, дублет $j=10$ Гц, H-1); 4,87 (1H, дублет, $j=10$ Гц, H-6); 5,04 (3H, уширенный синглет, $-\text{HNCO}-\text{NH}_2$);

Фенилгидразон (200). 230 мг (1,6 ммоль) солянокислого фенилгидразина и 130 мг (1,6 ммоль) безводного ацетата натрия кипятили в 3 мл этилового спирта в течение 1,5 часов. Прилили горячий раствор 200 мг (0,8 ммоль) α -сантонина в 2 мл этилового спирта. Смесью кипятили в течение 2 часов. Затем отогнали в вакууме и растворили в этилацетате, промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Фильтровали, растворитель упаривали в вакууме. Остаток (0,22 г) перекристаллизовали из этанола, получили продукт (200) состава $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2$, т.пл. 190-192 °С, R_f 0,8 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 150 мг (65%). $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +19^\circ$ (с 0,002; хлф.). ИК-спектр (v_{\max} , см^{-1}): 3450, 3000, 2980, 2300, 1750, 1620, 1480, 1450, 1300, 1300, 1250, 1000, 900, 700.

6-Кето-метиловый эфир (201). 500 мг (2 ммол) α -сантонина растворили в 25 мл метанола и добавили метилат натрия ($\text{pH}=10-11$). Смесью выдерживали при 500 С в течение 4 часов. Затем спирт отогнали, остаток промывали водой, нейтрализовали соляной кислотой, экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, растворитель упаривали. Остаток (0,6 г) хроматографировали с 10 г силикагеля.

При элюировании колонки смесью этилацетат-гексан (4:6) выделили маслообразное вещество (201) состава $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$, R_f 0,6 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 400 мг (80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +40^\circ$ (с 0,012; хлф.).

ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3450, 3000, 2900, 2850, 2000, 1710, 1630, 1460, 1350, 1260, 1210, 1100, 1080, 900, 700.

6-Кето-метиловый эфир (201), 1-Метокси-метиловый эфир (202) и десматропсантонин (186). К 200 мг (0,8 ммоль) α -сантонию добавили 6 мл 0,1 н. раствора гидрохлоридного метанола. Реакцию проводили в течение 40 минут. Спирт упаривали в вакууме, остаток растворили в этилацетате и промывали водой, сушили над сульфатом натрия и растворитель отогнали в вакууме. Остаток (0,64 г) хроматографировали с 10 г силикагеля. При элюировании колонки смесью этилацетат-гексан (4:6) выделили маслообразное вещество (201) состава $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$, R_f 0,6 (этилацетат-гексан, 3:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +40^\circ$ (с 0,012; хлф.). Выход 141 мг (60%). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3450, 3000, 2900, 2850, 2000, 1710, 1630, 1460, 1350, 1260, 1210, 1100, 1080, 900, 700. При элюировании колонки смесью этилацетат-гексан (1:1) выделили маслообразное вещество (202) состава $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$, R_f 0,6 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 30 мг (15%). $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +48^\circ$ (с 0,012; хлф.). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3030, 2945, 2870, 1720, 1630, 1580, 1460, 1420, 1350, 1300, 1280, 1170, 1080, 980, 800. При элюировании колонки этилацетатом выделили бесцветный кристаллический десматропсантонин (186) с т.пл. 175-177 °С. Состав $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$, выход 25 мг (5 %). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3350, 2950, 1750, 1600, 1580, 1510, 1480, 1400, 1000, 900, 840, 800, 700.

Ацетат сантонинаммония (204). К раствору 200 мг (0,76 ммоль) оксима сантонина (189) в уксусной кислоте прибавили 0,3 г (0,8 ммоль) цинковой пыли. Смесью выдерживали в течение 2-х часов. Образовавшееся вещество перекристалizовывали из спирта и получили соль (204). Состав $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$. Т.пл. 131-133 °С (из спирта), R_f 0,9 (этилацетат-гексан, 4:1). Выход 140 мг (70%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -18^\circ$ (с 0,04; спирт). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3300, 2960, 2490, 1790, 1700, 1650, 1350, 1240, 1150, 1020, 980, 700. Спектр ПМР (δ , м.д.): 2,14 (3H, уширенный синглет CH_3 -4); 1,04 (3H, уширенный синглет CH_3 -10); 1,10 (1H, дублет, $j=6$ Гц, CH_3 -11); 5,78 (1H, дублет-дублет, $j=10$ и 7,5 Гц, H-2); 5,40 (1H, дублет, $j=10$ Гц, H-1); 3,58, (1H, уширенный синглет, H-3); 4,84 (1H, уширенный дублет, $j=10$ Гц, H-6); 5,67 (6H, уширенный синглет, $-\text{NH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$).

Гидрохлорид сантонинаммония (205). К раствору 700 мг (2,6 ммоль) оксима сантонина (189) в этиловом спирте прибавили 0,2 г (0,8 ммоль) цинковой пыли и 0,32 мл конц. соляной кислоты. Смесью кипятили в течение 3-х часов. Растворитель упаривали, остаток перекристалizовывали из спирта и высушили в вакууме, получили соль (205). Состав $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$, Т.пл. 143-145 °С (из этанола). Выход 466 мг (72 %). ИК-спектр (ν_{\max} , см^{-1}): 3200, 3000, 2900, 2010, 2000, 1770, 1640, 1620, 1540, 1020, 750.

Литература

- 1 Рыбалко К.С. Природные сесквитерпеновые лактоны. - М.: Медицина, 1978. - 320 с.
- 2 Fisher N.H., Oliver E.J., Fisher H.D. The Biogenesis and Chemistry of Sesquiterpene Lactones // *Fortschritte der Chemie Org. Naturat.* - 1979. - V. 38, P. 47-390.
- 3 Seaman F.C. Sesquiterpene Lactones as Taxonomic Characters in the Asteraceae // *The Botanical Review.* - 1982. - V.48, № 2. - P. 121-595.
- 4 Roberts I.S. Bryson J. Sesquiterpene Lactones in the Asteraceae // *Natural Product Reports.* - 1984. - V. 1, № 2. - P. 105-169.
- 5 Fraga B.M. Structure new melampolide // *Natural Product Reports.* - 1985. - V. 2, № 2. - P. 147-161.
- 6 Fraga B.M. Isolation heliangolidie // *Ibid.* - 1986. - V. 3, № 3. - P. 273-296.
- 7 Bohlmann F. Eudesmanolide of *Artemisia (selinan)* // *Proc. Int. Symp. and Pakistan.* - 1986. - P. 65-89.
- 8 Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Куприянов А.Н. Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана. - Алматы: Наука, 1987. - 240 с.
- 9 Devon T.K. Scott A.I. *Handbook of Naturally Occuring Compounds* // Press New York and London. - 1972. - V. 2, P. 576.
- 10 Dostkotch R.W., Fairchild E.H., Huang C.T., Wilton J.H., Beno M., Christoph G.G. Acid Cyclization and other Products of the Germacranolide Epoxide Lipiferolide // *J. Org. Chem.* - 1980. - V. 45. P. 1441.
- 11 Appendino G., Calleri M., Chiari G. Structure epoxy-germacranolide // *J.Chem. Soc., Perkin trans. 2.* - 1986. - P. 205.
- 12 Quijano L., Calderon J.S., Gomez G.F., Bautista S., Rios T., Fron F.R. The Epoxy germacranolide // *Phytochemistry.* - 1986. - V. 25, P.695.
- 13 Ognyanov I., Gentscheva G., Georgiev V., Panov.P. Konformation of germacranolide // *Planta Med.* - 1966. - P. 123 -131.
- 14 Samek Z., Harmatha G. Natural product from *Labitae* // *Collect. Czech. Chem. Commun.* - 1978. - V. 43, № 10. - P. 2779.
- 15 Махмудов М.К., Ташходжаев Б. Стереохимия эвдесманолидов // *Химия природ. соедин.* - 1989. - С. 775.
- 16 Herz W., Prasad I.S., Blount I.F. Biogenetic Aspects of Sesquiterpene Lactone Chemistry // *J.Org.Chem.* - 1982. - № 47. - P. 3991.
- 17 Тарасов В.А., Абдуллаев Н.Д., Касымов Ш.З. Сидякин Г.П. Ханфиллин-новый гермакранолид из *Handelia trichophylla* // *Химия природ.соедин.* - 1976. - № 2, - С. 263-264.

- 18 Roberts J.S. Terpenoids and Steroids. - 1982. - V.11, - P. 3-90.
- 19 Bohlmann F., Zdero C., King R.M., Robinson H. New germacranolides and other constituents from *Trichogoniopsis morii* // *Liebigs. Ann.Chem.* - 1983. - № 11. - P. 2045-2048.
- 20 Bohlmann F., Adler A., Jakupovic J. Dimeric germacranolide // et.al. *Phytochemistry.* - 1982. - V. 21. - P. 1349.
- 21 Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д. Химия сесквитерпеновых лактонов. - Алма-Ата: ГЫЛЫМ, 1990. - С.187.
- 22 Doskotch R.W., El-Feraly F.S., Fairchild E.H., Huang Natural germacranolides // *C. Chem. Commun.* - 1976. - P. 402.
- 23 El-Feraly F.S., Chan Y.M., Fairchild E.H., Doskotch R.W. Sesquiterpene lactones from *Centaurea pullata* // *Tetrahedron Letters.* - 1977. - V. 18. - P. 1973.
- 24 Connolly I.D., Thornton L.M.S. Sesquiterpene Lactones of Artemisiaci Species // *Phytochemistry.* - 1973. - V. 12. - P. 631.
- 25 Greene A.E., Muller I.C., Ourisson G. J. Eudesmonolides with phenyl group // *Org. Chem.* - 1974. - V.39. - P. 186.
- 26 Greene A.E., Muller I.C., Ourisson G. Sesquiterpene lactones – argolide and 8 – desacetylcumambrine from *Artemisia radicans* // *Tetrahedron Letters.* - 1972. - V.13. - P. 2489.
- 27 Ohta Y., Andersen N.H., Liu C.B. Guaianolides from Magnoliaceae // *Tetrahedron.* - 1977 - V. 33. - P. 617.
- 28 Jakupovic J., Schuster A., Bohlmann F., Dillon M.O. Eudesmanolide from *Artemisia fruticosoides* // *Phytochemistry.* - 1988. - V. 27, №4. - P. 1113-1120.
- 29 Stevens K. Bicyclic sesquiterpene γ -lactones // *Isopentolides in plants.* L.-S. Tsai. - Basel. - 1984. - № 4. - P. 65-80.
- 30 Orsuz S., Putun E.E. Sesquiterpene lactones Frullanolide // *Phytochemistry.* - 1983. - V.22. - P.2815-2818.
- 31 Касымов Ш.З. Поверхностно-активные свойства тритерпенового агликона // *Химия природн.соедин.* - 1982. - № 5. - С. 551-569.
- 32 Adegawa S., Miyase T. Gel-forming characteristics of salt glyzhirrisic acid // *Ueno A. e.a. Chem.Pharm.Bull.* - 1985. - V.33, № 11. - P. 4906 - 4911.
- 33 Kisiel W., Kohlmunzer S. Unsaturated E,E-germacranolide // *Planta medica.* - 1987. - V. 53, № 4. - P.390.
- 34 Washino T., Kobayashi H., Ikawa Y. Synthesis of salt β -glyzhirrisic acid // *Agr. and Biol.Chem.* - 1987. - V.51, № 6. - P. 1475-1480
- 35 Bohlmann F., Gupta R.K., Jakupovic J. Dimeric germacranolide // *Phytochemistry.* - 1982. - V.21, № 2. - P. 460-461.
- 36 Collado I.G., Macias F.A., Massanet G.M., Luis F.R. Chemical transformations of eudesmanolides // *Tetrahedron.* - 1986. - V.42, № 13. - P. 3611-3622.

- 37 Тарасов В.А., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Химия природн.соедин. - 1976. - № 1А - С.113.
- 38 Тарасов В.А., Абдуллаев Н.Д., Касымов Ш.З. и др. Химия природн.соедин. - 1976. - № 6. - С.745.
- 39 Касымов Ш.З., Абдуллаев Н.Д., Сидякин Г.П., Ягудаев М.Р. Химия природн.соедин. - 1976. - № 6. - С. 495.
- 40 Beauhaire J., Fourrey J.L., Yulhorgne N. Konformation of germacranolide // *Tetrahedron Letters*. - 1980. - V. 21, № 33. - P. 3191.
- 41 Novotny L.N., Herout V., Sorm F. Determination of the structure by the optical circulation // *Coll. Czech. Chem. Commun.* - 1960. - V.25. - P. 1492.
- 42 Каримов З., Касымов Ш.З., Ягудаев М.Р., Сидякин Г.П. Химия природ.соедин. - 1980. - № 5. - С.729-730.
- 43 Ружичко Л. Перспективы развития органической химии. - М.: Мир, 1959. - 187-222 с.
- 44 Herout V., Suchy M., Sorm F. Isolation and structure of costunolide, balchanolide, isobalchanolide and hydroxybalchanolide, sesquiterpenic lactones of germacrene type from *Artemisia balchanorum* H. Krasch. // *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* - 1961, V. 26, № 10. - P. 2612-2623.
- 45 Geissman T.A. The Biosynthesis of Sesquiterpene Lactones of the Compositae // *Recent Advances in Phytochemistry*. New York and London - Academic Press. 1973, V.6, P. 65.
- 46 Herz W. Biogenetic Aspects of Sesquiterpene Lactone Chemistry // *Israel J.Chem.* - 1977. - V.16, P.32.
- 47 Kelsey R.G., Shafizadeh F. Sesquiterpene Lactones and Systematic of the Genus *Artemisia* // *Phytochemistry*.-1979.-V.18, № 10.-P.1591-1611.
- 48 Bohlmann F., Crenz M. New germacranolides from *Inula heterolepis* // *Phytochemistry*. - 1982. - V.21, № 5. - P.1166-1168.
- 49 Irwin M.A., Geissman T.A. Ridentin-B. On eudesmanolide from *Artemisia tripartita* ssp. *rupicola* // *Phytochemistry*. - 1973. - V.12, № 4. - P. 871-873.
- 50 Irwin M.A., Geissman T.A. Sesquiterpene Lactones of *Artemisia* species. New Lactones from *A. arbuscula* ssp. *arbuscula* and *A. tripartita* ssp. *rupicola* // *Phytochemistry*. - 1981. - V.20, № 10. - P. 2367-2369.
- 51 Bohlmann F., Zdero C., King R.M., Robinson H. New germacranolides and other constituents from *Trichogoniopsis morii* / *Phytochemistry*. - 1982. - V.21, № 8. - P. 2035-2040.

- 52 Gonsalez A.G., Galindo A., Mansilla H., Gutierrez A. Structure of maritimmin, a sesquiterpene lactone from *Artemisia maritima gallica* // *Phytochemistry*. - 1981. - V.20, № 10. - P. 2367-2369.
- 53 Адекенов С.М., Гафуров Н.М., Турмухамбетов А.Ж., Ивлев В.И. Терпеноиды *Achillea micrantha* // *Хим.природ.соедин.* - 1987. - № 2. - С. 305-306.
- 54 Dullforse T.A., Sim G.A., White D.N.J., Kesley J.E., Kupchan S.M. The stereochemistry of gaillardin // *Tetrahedron Lett.* - 1969. - P. 973.
- 55 Inayama S., Kawamoto T., Yamagita M. Sesquiterpene lactones of *Gaillardia pulchella* // *Phytochemistry*. - 1973. - V. 12, № 4. - P. 1741.
- 56 McPhail A.T., Onan K.D. Crystal and molecular structure of caroenalone, a cycloterpenone sesquiterpene lactone from North Carolina *Helenium autumnale* L. // *J.Chem. Soc. Perkin trans.* - 1976. - № 11. - P. 332.
- 57 Parker W., Roberts J.S., Ramage R. Sesquiterpene Biogenesis // *Quart. Rev. Chem. Soc. London.* - 1967. - V. 21, P.311.
- 58 Fischer N.H., Wiley R.A., Perry D.L. Sesquiterpene Lactones from *Melampodium* (Compositae, Helianthoheae); Structural and Biosynthetic Considerations // *Rev. Latinoamer. Quim.* - 1976. - V.7, P. 87.
- 59 Brown E.D., Sutherland J.K., Sam T.W. Gel-forming characteristics of salt glyzhirrisic acid // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* - 1975. - P. 2332.
- 60 Baldwin J.E. Physical-chemical characteristics of monoammonium salt b-glyzhirrisic acid // *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* - 1976. - P. 734.
- 61 Gonsalez A.G., Galindo A., Palenzuela I.A., Mansilla H. Biomimetic synthesis of 5 α - hydroxy-guaianolides // *Tetrahedron Letters.* - 1986. - V.27, №.24. - P. 2771-2774.
- 62 Corey E.J., Hortman A.G. Structure of β -cyclocostunolide // *J. Am. Chem. Soc.* - 1965. - V. 87, P. 5736.
- 63 Watanabe M., Yoshikoshi A. Oxymercuration of Some Sesquiterpene Lactones, Costunolide, Dihydrocostunolide, Dehydrocostuslactone and Dehydro-denhydrocostuslactone // *J. Chem. Comm.* - 1972. - P. 698.
- 64 Takahashi T., Nemoto H., Kanda Y. e.a. Structure new melampolide // *J. Org. Chem.* - 1986. - V.51, P. 4315.
- 65 Raucher S., Chi Ki-Whan, Hwang Ki-Jun, Burks J.E. Isolation heliangolidie // *J. Org. Chem.* - 1986. - V.51, № 26. - P. 5503 - 5505.
- 66 Fujimoto Y., Shimizu T., Tatsuno T. Chemical transformations of eudesmanolides // *Tetrahedron Lett.* - 1976. - V.17, P. 2041.

- 67 Fujimoto Y., Shimizu T., Ohmori M., Tatsuno T. Structure furanic germacranolide // Chem. Pharm. Bull. - 1979. - V.27, № 4. - P. 923-933.
- 68 Grieco P.A., Nishizawa M. New germacranolides and other constituents from *Trichogoniopsis morii* // J. Org. Chem. - 1977. - V.42, № 10. - P. 1717 - 1720.
- 69 Shimizu T., Saito M., Ohgoshi Y. e.a. Dimeric germacranolide // Heterocycles. - 1982. - V.17, P. 53.
- 70 Kuroda C., Hirota H., Takahashi T. Isopentolides in plants. L.-S. Tsai // Chem. Lett. - 1982. - P. 149.
- 71 Still W.C., Murata S., Revial G., Yoshihara K. Sesquiterpene lactones Frullanolide // J. Am. Chem. Soc. - 1983. - V. 105, P. 625-627.
- 72 Kuroda C., Hirota H., Nakamura T. e.a. Reaction alantolactones with nitrobenzole // Bull. Chem. Soc. Jap. - 1985. - V.58, № 1. - P. 146-151.
- 73 Wilson S.R., Mao D.T. Extraction of glyzyrret acid from licorice // J. Amer. Chem. Soc. - 1978. - V.100, № 19. - P. 6289-6291.
- 74 Hijfte L.V., Vanderwalle M. Establishment of the structure of aglycone glyzhirrisic acid // Tetrahedron. - 1984. - V. 40, № 21. - P. 4371-4382.
- 75 Minato H., Nagasaki T. Determination of the structure by the optical circulation // J. Chem. Soc. - 1968. - V. - P. 621.
- 76 Marshall J.A., Cohen N., Arenson K.R. Structure of glyzhirrisic acid // J. Org. Chem. - 1965. - V.30, P. 762.
- 77 Marshall J.A., Cohen N., Arenson K.R. Physical-chemical characteristics of monoammonium salt β -glyzhirrisic acid // J. Org. Chem. - 1965. - V.87, P. 2773.
- 78 Miller R.B., Nash R.D. Fermentative hydrolysis β -glycuronidaza // J. Org. Chem. - 1973. - V.38, P. 4424.
- 79 Kuthey J.P., Singh A.K. Biogenetic Aspects of Sesquiterpene Lactone Chemistry // Can. J. Chem. - 1984. - V.62, №12. - P. 2813-2817.
- 80 Grieco P.A., Nishizawa M. Sesquiterpene Lactones and Systematic of the Genus *Artemisia* // J. Org. Chem. - 1976. - P.582.
- 81 Still W.C., Schneider M.J. On eudesmanolide from *Artemisia tripartita* ssp. *rupicola* // J. Amer. Chem. Soc. - 1977. - V.99, P.948.
- 82 Jain T.C., Mc Closkey J.E. A Facile and Stereospecific cyclition of costunolide // Tetrahedron Letters. - 1969. - № 34. - P. 2917-2919.
- 83 Jain T.C., Mc Closkey J.E. Amberlite IR-120 Cation exchange Resin catalysed cyclization of costunolide. Structure of β -cyclocostunolide // Tetrahedron. - 1975. - V.31, P. 2211 - 2214.
- 84 Govindan S.V., Bhattacharyya S.C. Oxymercuration of Some Sesquiterpene Lactones, Costunolide, Dihydrocostunolide.

- Dehydrocostuslactone and Dehydrodenydrocostuslactone // Indian J.Chem. - 1978. - V.16, № 1. - P. 1-3.
- 85 Ogura M., Cordell G.A., Farnsworth N.R. Cyclization of dehydropartenolide with etherate boron trifluoride // Phytochemistry. - 1978. - V.17, P. 957.
- 86 Rodrigues A.S., Garsia M., Robi J.A. Facile biomimetic synthesis of costunolide -1,10 - epoxide // Phytochemistry. - 1978. - V.17, P. 953.
- 87 Pathak, S.P., Barat B.V., Kulkarni G.H. Isolation and structure of costunolide, balchanolide, isobalchanolide, sesquiterpenic lactones of germacrane type from *Artemisia balchanorum* // Indian J. Chem. - 1970. - V. 18, P. 881.
- 88 El-Feraly F.S., Chan Y.M., Benigni D.A. // Phytochemistry. - 1979. - V. 18, P. 881.
- 89 Lu T., N.H.Fischer Spectral Data of Chemical modification products of costunolide // Spectroscopy Letters. - 1996. - V. 29, P. 437-448.
- 90 Jain T.C., Banks C.M., Mc Closkey J.E. Carbocyclization in natural products -II Brominative cyclization of Dihydrocostunolide // Tetrahedron. - 1979. - V.35, № 9. - P. 885-891.
- 91 Doskotch R.W., Hufford C.D., El-Feraly F.S., Further B.D. Studies on the Sesquiterpene lactones Tulipinolide and Epitulipinolide from *Liziodendron tulipifera* // Journal of Organic Chemistry. - 1972. - № 37. - P. 2740.
- 92 Wilton J.H., Doskotch R.W. Acid Cyclization and other Products of Germacranolide Epoxide Lipiferolide //Jornal of Organic Chemistry. - 1983. - V.48, № 23. - P. 4251- 4256.
- 93 Gonzalez A.G., Galindo A., Mansilla H. Biomimetic cyclization of gallicin to form guaianolides // Tetrahedron. - 1980. - V. 36, P. 2015-2017.
- 94 Gonzalez A.G., Galindo A., Mansilla H. and Gutierrez A. Evidence for the Biogenesis of 1-hydroxy-trans-eudesmanolides // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. - 1982. - № 4.- P. 881-884.
- 95 Gonzalez A.G., Galindo A., Mansilla H. and Alemany A. Conformation of gallicin, a ten-membered ring sesquiterpene lactone // Tetrahedron Lett. - 1979. - P. 3769.
- 96 Parodi F.J., Fronczek F.R. and Fischer H.N., Biomimetic transformations of 11,13 - Dihydropartenolide and oxidative rearrangements of guai -1(10) -en - 6(12) - olide // Jornal Natural Products. - 1989. - V. 52, № 3. - P. 554-566.
- 97 Parodi F.J., Franzek F.R., Fisher H.N. Biomimetic transformations of a Guanolidide -1(10)- β -epoxide and the molecular structures of three guanolidide // Spectroscopy Letters. - 1996. - V. 29, № 3. - P. 423-435

- 98 Castanede-Acosta J., Fisher H.N. Biomimetic transformations of parthenolide // *Jornal of Natural Products*. - 1993. - V. 56, № 1. - P. 90-98.
- 99 Barrero A.F., Oltra I.E., Morales V., Alvarez M. Biomimetic cyclization of Cnicin to Malacitanolide, a Cytotoxic Eudesmanolide from *Centaurea malacitana* // *Jornal of Natural Products*. - 1997. - V. 60, № 10. - P. 1034-1035.
- 100 Алебастров О.В. Регио- и стереоселективные превращения сесквитерпеновых лактонов // *Международный научный журнал «Альтернативная энергетика и экология»*. 2005, N. 12(32), С. 38-45.
- 101 Гафуров Н.М. Биомиметическая трансформация Е,Е-гермакранолида ханфиллина в эвдесмановые сесквитерпеноиды // *Вестник МКТУ им. Яссави*. – 2002. - № 1. - С. 106-112.
- 102 Гафуров Н.М. Химия гермакранолидов. // *Труды международной конференции «Состояние и перспективы развития органической химии в Республике Казахстан»*. - Алматы-Шымкент, 2002.- С.81-85.
- 103 Мерхатулы Н. Реакции внутримолекулярной карбоциклизации ханфиллина // *Вестник КарГУ, серия хим.* – 2008. - № 2. - С. 46-51.
- 104 Мерхатулы Н., Жокижанова С.К., Балмагамбетова Л.Т., Адекенов С.М. Трансаннулярная карбоциклизация ханфиллина N-бромсукцинимидом // *Журнал общей химии РАН*. – 2006. Т. 776, № 8. - С. 1403-1404.
- 105 Адекенов С.М., Гафуров Н.М., Турдыбеков К.М., Линдемман С.В., Стручков Ю.Т. Трансаннулярная циклизация Е,Е-гермакранолида ханфиллина // *Химия природных соединений*. – 1992. - № 5 - С. 508-517.
- 106 Turdybekov K.M., Gafurov N.M., Adekenov S.M., Struchkov Yu.T. Photochemical transformation of hanphilline and crystal structure of 1(10),Z,4Z-hanphilline // *Mendeleev Commun.* - 1994. - № 3. - P. 81-82.
- 107 Турдыбеков К.М., Гафуров Н.М., Едильбаева Т.Т., Адекенов С.М., Мулдахметов З.М. Строение Z,Z – гермакранолида 1(10) Z,4Z-ханфиллина // *Химия природных соединений*. - 1996. - № 1. - С. 50-53.
- 108 Гафуров Н.М., Адекенов С.М. Химия и биологическая активность сесквитерпеновых γ - лактонов. – Караганда: Изд-во КарГУ, 2002. – 90 с.
- 109 Гафуров Н.М., Жалмаханбетова Р.И., Жумагалиева Ж.Ж., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Внутримолекулярная 1,5-циклизация Е,Е-гермакранолида ханфиллина // *Проблемы*

- органической химии: сб. научн. тр. ИОСУ,- Караганда, 1998. - С.101-106.
- 110 Gafurov N.M., Jokijanov S.K., Adekenov S.M. Biomimetic Cyclization of E, E - Germacranolide Hanphyllin // Материалы Международной конференции «Medicinal raw material and phytopreparations for medicine and agriculture».-Karaqanda, 1999. – P.245.
- 111 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Реакции трансаннулярной карбоциклизации E,E- гермакранолида ханфиллина // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития химии и химической технологии в Центрально-Казахстанском регионе». - Караганда, 2000.- С.136-139.
- 112 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. (+) Ханфиллиннің 1,5- және 5,10–трансаннулярлы циклденуі. Жаңа бициклды сесквитерпеноидтардың синтезі // Труды Республиканской научно- практической конференции «Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности». - Караганда, 2000.- С.55-58.
- 113 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Биомиметическая трансформация E, E – гермакранолида ханфиллина // Вестник КазГУ, серия биол. - 2000. - № 3 (11). - С 39-40.
- 114 Гафуров Н.М., С.К. Жокижанова, Адекенов С.М. Внутримолекулярная 1,5- и 5,10-циклизация E, E- гермакранолида ханфиллина // Вестник Евразийского университета. - 2001. - № 1. – С. 160-168.
- 115 Гафуров Н.М., С.К.Жокижанова, С.М.Адекенов, А.В.Кудрин. Исследование реакции трансаннулярной кислотной циклизации ханфиллина квантово-химическим методом // В сб.: «Физико-химические проблемы в химии и металлургии». - Караганда, 2002. - С.132-135.
- 116 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Биогенез γ -сесквитерпеноидов в *achillea nobilis* L. // Материалы Междунар. конференции «Теоретическая и экспериментальная химия». - Караганда, 2002.- С.180-182.
- 117 Merhatuly N., Zhokizhanova S.K., Adekenov S.M. Biomimetic transformations of (+)-Hanphyllin // 5th International symposium on the chemistry of natural Compounds. - Tashkent, 2003. – P.224.
- 118 Мерхатулы Н., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Квантово-химическое исследование трансаннулярной циклизации E,E-гермакранолида ханфиллина // В сб.: «Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов». Книга

2. «Биологически активные вещества из растений, их химическая модификация и биоскрининг» - Алматы: Ғылым, 2004. - С.170-177.
- 119 Merhatuly N., Zhokizhanova S.K., Balmagambetova L.T. Stereospecific cyclization of hermacrane E, E-hanphylline // Труды Международной конференции «Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology». TPU RMES. - Tomsk, 2006. - P.183.
- 120 Закиров С.Х., Касымов Ш.З., Рахманкулов У., Сидякин Г.П. Лактоны *Artemisia ashurbajevii* // Химия природ. соед. 1976, № 3, С. 397-398.
- 121 Тарасов В.А., Абдуллаев Н.Д., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Ханфиллин-новый гермакранолид из *Handelia trichophylla* // Химия природ.соед. - 1976. - № 2. - С. 263-264.
- 122 Адекенов С.М., Мухаметжанов М.Н., Кагарлицкий А.Д., Турмухамбетов А.Ж. Химическое исследование *Achillea nobilis* // Химия природ. соед. - 1984. - № 5. - С. 603-607.
- 123 Bohlmann F., Zdero C. Sesquiterpene Lactones and other Constituents from *Tanacetum parthenium* // *Phytochemistry*. - 1982. - V. 21, № 10.
- 124 Ногради М. Стереохимия. - М.: Мир, 1984. - С. 117-118.
- 125 Турдыбеков К.М., Адекенов С.М., Тимофеева Т.В., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. Молекулярная и кристаллическая структура гермакранолидов салонитенолида и ханфиллина // Химия природ.соед. - 1989. - С. 781-785.
- 126 Касымов Ш.З. Сесквитерпеновые лактоны гваяновой структуры. Структура и свойства // Химия природ. соедин. - 1982. - № 5. - С. 551-569.
- 127 Geissman T. Contribution to the Chemical and biological Evaluation of Santonin from *Artemisia cina* // *Rec. Adv. in Phytochemistry*. - 1973. - V. 6, P. 65-94.
- 128 Stovens K. Isopentenoides in plants // L.-s. Tsai, N.Y. - Basel, 1984. - P. 65-80.
- 129 Gonzalez A., Bermejo Barrera J., Breton Funes J.L. e.a. Investigation of antitumor activity // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* - 1976. - P. 1663.
- 130 White E.H., Winter R.E.K. Complexes of b-Glycyrrhizic acid with amino acids // *Tetrahedron Letters*. - 1963. - V. 14, P. 137.
- 131 Bermjo Barrera J., Buton Funes J.L., Gonzalez A.G. Sesquiterpene Lactones Chemistry, NMR and Plant Distribution // *J. Chem. Soc.* - 1966. - P.1298.
- 132 Barbetti P., Fardella G., Chiappini I. E.a. Investigation antiviral active // *Farmaco Ed. Sci.* - 1985. - V. 40, № 10. - P. 755-769.

- 133 Адекенов С.М., Мухаметжанов М.Н., Куприянов А.Н., Айтуганов К.А. Модификация сесквитерпеновых лактонов // Химия природ.соед. - 1980. - № 3. - С. 421.
- 134 Collado I.C., Macias F.A., Maseannet G.M., Luis F.R. Getting eudesmanolide on the base of piterozin // Tetrahedron. - 1986. - V. 42, № 13. - P. 3611-3622.
- 135 Kalsi P.S. e.a. Terpenoide lactones as plant growth regulators // Indian J. Chem. - 1979. - V.18, № 2. - P.156-167.
- 136 Плутно А.Б., Шамьянов И.Д., Айзиков М.И. и др. Модификация сесквитерпеновых лактонов леукомизина и аустрицина // Химия природ. соед. - 1995. - С. 687-693.
- 137 Найденова Е., Дряновска-Нонинска Л., Дрождж Б. Проблемы фармацията (НРБ). - 1977. - № 5. - С. 85-92.
- 138 Najdenova E.e.a. Int. Conf. Chem. and Biotechnol. Biologically Act. Natur. Prod.- Sofia. - 1981. - P. 303-309.
- 139 Талжанов Н.А., Атажанова Г.А., Адекенов С.М. Диеноновые гвайанолиды: выделение из растений, особенности строения молекул и синтеза на их основе // Химический журнал Казахстана – 2005.- № 3.-С.97-125.
- 140 Мерхатулы Н. Химия сесквитерпеновых γ -лактонов ханфиллина эстафиатина и α -сантонина // В сб.: «Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов». Книга 2. «Биологически активные вещества из растений, их химическая модификация и биоскрининг».- Алматы: Ғылым, 2004. - С.77-101.
- 141 Мерхатулы Н. Синтез хиральных сесквитерпеновых спиртов и кетонов на основе эпоксигвайянолида эстафиатина // Вестник КарГУ, серия хим. - 2007. - № 1. - С. 57-59.
- 142 Мерхатулы Н. Реакция эстафиатина с хлористым водородом и м-хлорнадбензойной кислотой // Вестник КарГУ, серия хим.- 2008.- №2.-С. 41-46.
- 143 Мерхатулы Н. Стереоселективные химические превращения эстафиатина и ханфиллина // Вестник КазНТУ. – 2008. - № 4. - С. 153-155.
- 144 Gafurov N.M., Jalmaganbetova R.I., Jumagalieva J.J. Chemical modifications of estafiatin and α -santonin // Second International symposium on the Chemistry of natural compounds. - Eskisehir-Turkey, 1996.- P. 144.
- 145 Гафуров Н.М., Жалмаханбетова Р.И., Жумагалиева Ж.Ж., Жокижанова С.К. Замещенные имины сесквитерпенолида эстафиатина // Материалы Республиканской конференции «Состояние и перспективы производства органических материалов на базе

- сырьевых ресурсов Центрального Казахстана». - Караганда, 1997.- С. 12-130.
- 146 Гафуров Н.М., Жалмаханбетова Р.И., Жумагалиева Ж.Ж., Сулейме-нов Е.М. Синтез 13-бис-(β -хлорэтил)-амина эстафиатина // Материалы Рес-публиканской конференции «Состояние и перспективы производства органических материалов на базе сырьевых ресурсов Центрального Казахстана». - Караганда, 1997.- С.128-129.
- 147 Гафуров Н.М., Жалмаханбетова Р.И., Жумагалиева Ж.Ж., Жокижанова С.К. Синтез на основе сесквитерпеноида эстафиатина замещенных виц-диамидов // Материалы Республиканской конференции «Состояние и перспективы производства органических материалов на базе сырьевых ресурсов Центрального Казахстана». - Караганда, 1997. - С.134-140.
- 148 Гафуров Н.М., Жалмаханбетова Р.И., Адекенов С.М. Химическое превращение гваянолида эстафиатина // Проблемы органической химии: сб. научн. тр. ИОСУ,- Караганда, 1998. - С.120-124.
- 149 Гафуров Н.М., Жалмаханбетова Р.И., Жумагалиева Ж.Ж., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Синтез азотсодержащих производных сесквитерпеноида эстафиатина // Проблемы органической химии: сб. научн. тр. ИОСУ,- Караганда, 1998. - С.110-116.
- 150 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Химические превращения сесквитерпенового γ - лактона эстафиатина // Труды Между-народной конференции «Состояние и перспективы развития органической химии в Республике Казахстан». - Алматы-Шымкент, 2002.- С. 85-89.
- 151 Merhatuly N., Zhokizhanova S.K., Adekenov S.M. Reactions of (-)-Estafiatin with lewis acids // 5th International symposium on the chemistry of natural Compounds.- Tashkent, 2003. – P.91.
- 152 Мерхатулы Н., Жокижанова С.К., Балмагамбетова Л.Т., Ерниязова Б.Б., Адекенов С.М. Химическая модификация сесквитерпеновых γ -лактонов эстафиатина и ханфиллина // Труды IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». - Сыктывкар, 2006.- С.56-59.
- 153 Мерхатулы Н., Жокижанова С.К., Балмагамбетова Л.Т., Ерниязова Б.Б. Ханфиллин және эстафиатиннің жана туындыларының синтезі // Вестник КарГУ, серия хим. - 2006. - № 3. - С. 35-37.
- 154 Sanchez-Viesca F., Romo J. Estafiatin, a New Sesquiterpene Lactone Isolated from *Artemisia mexicana* (Willd) // Tetrahedron. - 1963. - V.19, № 8. - P. 1285-1291.

- 155 Heluani C.S., Lampasona M.P., Catalan C.A.N., Goedken V.L., Gutierrez A.B., Herz W. Guaianolides, Heliangolides and other constituents from *Stevia alpina* // *Phytochemistry*. - 1989. - V. 28, № 7. - P. 1931-1935.
- 156 Гафуров Н.М. Химическая модификация и биологическая активность сесквитерпеновых лактонов тысячелистника и полыни: автореф. ...канд. хим. наук.; 24.12.91.-М.: ИФАВ, 1991.- 22 с.
- 157 Турмухамбетов А.Ж. Сесквитерпеновые лактоны некоторых видов тысячелистника и полыни: автореф. ...канд. хим. наук.; 20.10.91.-Алма-Ата: КазГУ, 1991.-24 с.
- 158 Тарасов В.А., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Димерные гваянолиды // *Химия природ.соедин.* - 1970. - № 4. - С. 480.
- 159 Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д., Мухаметжанов М.Н., Куприянов А.Н. Пиролиз арсубина и артепаулина // *Химия природ. соедин.* - 1983. - № 2. - С. 238-239.
- 160 Green A.E., Muller J.C., Ourisson G // *Tetrahedron Letters*. - 1972. - V.13, P. 3375.
- 161 Юнусов А.И., Касымов Ш.З., Сидякин Г.П. Элиминирование арбускулина А // *Химия природ. соедин.* - 1976. - № 3. - С. 309.
- 162 Irwin M.A., Geissmann T.A. On eudesmanolide from *Artemisia tripartita* ssp. *rupicola* // *Phytochemistry*. - 1969. - V.8, № 12. - P. 2411-2416.
- 163 Fujimoto Y., Shimizu T., Ohmori M., Tatsuno T. The Biosynthesis of Sesquiterpene Lactones of the Compositae // *Chem. Pharm. Bull.* - 1979. - V.27, № 4. - P. 923-933.
- 164 Kalsi P.S., Kaur B., Talwar K.K. Terpenoid lactones as plant growth regulators // *Indian J. Chem.* - 1985. - V.24, № 8. - P. 835-839.
- 165 Takayanagi H., Ogura H., Iitaka Y. Terpenoid lactones plant epuollardionoi // *Chem. Pharm. Bull.* - 1978. - V.26, № 9. - P. 2729-2733.
- 166 Najdenova E., Drjanovska-Noninska L., Popov D. E.a. Sesquiterpene Lactones Chemistry, NMR and Plant Distribution // *Int. Conf. Chem. and Biotechnol. Biologically Act. Natur .Prod. Sofia.* - 1981. - P. 303-309.
- 167 G.Blay, L.Cardona, B. Garcia. Ring Opening Aminolysis of Sesquiterpene Lactones: An Easy Entry to Bioactive sesquiterpene Derivatives // *Tetrahedron*. - 1996. - V. 52, № 31. - P. 10507-10518.
- 168 Barton D.H.R., Bocman O.C., de Mayo P. Getting eudesmanolide on the base of piterozin // *J. Chem. Soc.* - 1960. - P. 2263.
- 169 Gonzalez A., Barrero J., Mansilla H. e.a. Biomimetic cyclization of gallicin to guaianolides // *Phytochemistry*. - 1977, V.16, P. 1836.

- 170 Кулыясов А.Т., Сейтеббетов Т.С., Турдыбеков К.М., Адекенов С.М. Эпоксидирование алантолактона и изоалантолактона // Химия природ.соед. - 1996. - С. 878-884.
- 171 Barton D.H.R. Cyclization of dehydropartenolide with etherate boron trifloride // J.Org.Chem. - 1950. - V.15, P. 466.
- 172 Flohlich A., Maura P., Ishikowa K., McMurry T.B.H., Ranc D. Proc r. Ir. Acad. - 1983. - V. 83, P. 65.
- 173 Woodward R.B., Brutschy F., Baer H. The reaction on γ -lactones group // J. Amer. Soc. - 1948. - V. 70, P. 4216.
- 174 Edward J.T., Davis M.J. Reaction of Santonin with Hydroxylamine // J. Org. Chem. - 1978. - V. 43, № 4. - P. 537-539.
- 175 Гафуров Н.М. Синтез и биологическая активность новых производных эстафиатина и α -сантонина // Вестник ЕНУ. – 2001. - № 3. - С. 208-213.
- 176 Гафуров Н.М. Взаимодействие α -сантонина с алифатическими аминами // Наука и образование Южного Казахстана. – 2002. - № 1. - С. 153-158.
- 177 Гафуров Н.М. Реакция гидролиза и переэтерификации α -сантонина // Наука и образование Южного Казахстана. - 2002. № 1. - С. 172-177.
- 178 Мерхатулы Н. Реакции переэтерификации и оксимирования α -сантонина // Вестник КазНТУ. – 2008. - № 4. - С. 150-153.
- 179 Мерхатулы Н., Жокижанова С.К., Балмагамбетова Л.Т., Адекенов С.М. Взаимодействие сесквитерпеноида α -сантонина со спиртовым раствором хлороводорода // Журнал общей химии РАН. – 2006. Т. 76, № 8. - С. 1401-1402.
- 180 Мерхатулы Н., Жокижанова С.К., Балмагамбетова Л.Т., Адекенов С.М. Реакция оксимирования α -сантонина // Журнал органической химии РАН. – 2007. - Т. 43, № 1. - С. 144-145.
- 181 Адекенов С.М., Гафуров Н.М., Реакции по лактонному циклу санто-нина // Химия природных соединений. – 1992. - № 5. - С. 518- 522.
- 182 Патент РК №1186. 3-Кето-эвдесм-1(2),4(5),11 (13)-триен- 6, 12-олид, обладающий противоопухолевой активностью / Адекенов С.М., Гафуров Н.М., Веселовский В.В., Рахимов К.Д.; опубл. 1993, Бюл. №3.
- 183 Гафуров Н.М., Жумагалиева Ж.Ж., Жалмаханбетова Р.И. Кислотная, щелочная переэтерификация γ -лактонного цикла α -сантонина // Материалы Республиканской конференции «Состояние и перспективы производства органических материалов на базе сырьевых ресурсов Центрального Казахстана». - Караганда, 1997. - С.60-62.

- 184 Гафуров Н.М., Жалмаханбетова Р., Жумагалиева Ж.Ж. Синтез новых производных эстафиатина и α -сантонина // Синтез, превращения и свойства синтетических, природных органических соединений и полимеров: сб. научн. тр. КарГУ,- Караганда, 1998. - С.116-121.
- 185 Гафуров Н.М., Жумагалиева Ж.Ж., Жокижанова С.К. Реакции по γ - лактонному циклу α -сантонина // Синтез, превращения и свойства синтетических, природных органических соединений и полимеров: сб. научн. тр. КарГУ,- Караганда, 1998. - С.126-130.
- 186 Гафуров Н.М., Жумагалиева Ж.Ж., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Реакция сесквитерпеноида сантонина с первичными аминами // Синтез гидроксидов сантониновой кислоты: сб. научн. тр. ИОСУ,- Караганда, 1998. - С.142-145.
- 187 Гафуров Н.М., Жумагалиева Ж.Ж., Адекенов С.М. Реакция оксимирования α -сантонина. Синтез новых производных α -сантонин // Вестник КарГУ, естествен.наук. - 1999. - № 3(15). - С. 106-113.
- 188 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Жумагалиева Ж.Ж., Адекенов С.М. Синтез о-алкильных производных α -сантонина // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития химии и химической технологии в Центрально-Казахстанском регионе». - Караганда, 2000.- С.139-141.
- 189 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Сейтеметов Т.С., Адекенов С.М. Синтез и антиоксидантная активность азотсодержащих производных α -сантонина // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития химии и химической технологии в Центрально-Казахстанском регионе».- Караганда, 2000.- С.182-184.
- 190 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Жумагалиева Ж.Ж., Адекенов С.М., Снопкова В.А. Синтез и противомикробная активность новых производных α -сантонина и эстафиатина. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития химии и химической технологии в Центрально-Казахстанском регионе».- Караганда, 2000.- С.172-175.
- 191 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Жумагалиева Ж.Ж., Адекенов С.М. Эвдесманолит α -сантониннің алифатты аминдермен әрекеттесуі // Труды Республиканской научно-практической конференции «Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности».-Караганда,2000.- С.66-69.

- 192 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Сейтеббетов Т.С., Адекенов С.М., Жумагалиева Ж.Ж. Синтез и биологическая активность новых производных α -сантонина и эстафиатина // Труды Республиканской научно-практической конференции «Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности». - Караганда, 2000.- С.80-83.
- 193 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Сантониннің гидролиз және қайта этерификациялану реакциялары // Труды Республиканской научно-практической конференции «Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности». - Караганда, 2000.- С.134- 136.
- 194 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Химическая модификация и биологическая активность терпеноидов α -сантонина и эстафиатина // Вестник КарГУ, сер.хим. – 2001. - № 2. - С. 33-39.
- 195 Гафуров Н.М., Жокижанова С.К., Адекенов С.М. Химические пре-вращения сесквитерпеновых γ -лактонов α -сантонина // Материалы Междуна-родной научно-практической конференции «Валихановские чтения-6».— Кокчетав, 2001.- С.19.
- 196 Gafurov N.M., Adekenov S.M., Jokijanova S.K. Chemical modification of sesquiterpene γ -lactone of α -santonin // 4th International symposium on the chemistry of natural Compounds. - Isparta - Turkey, 2001.- P.45.
- 197 Мерхатулы Н., Жокижанова С.К., Балмагамбетова Л.Т. Терентьева Н., Адекенов С.М. Синтез фенолтерпеноидных соединений на основе гидрокси-ароматических кислот // Вестник КарГУ, сер. хим. – 2004. - № 2. - С.10-11.
- 198 Kalsi P.S., Sharma S., Kaur G. Isodehydrocostus Lactone and Isozaluzanin C, two guaianolides from Saussurea Lappa // Phytochemistry. - 1983. - V. 22, № 9. - P. 1993-1995.
- 199 Rodriguez E., Towers G.H., Mitchell I.C. Review Biological Activities of Sesquiterpene Lactones // Phytochemistry. - 1976. - V. 15, P.1573-1580.
- 200 Picman A.K. Biological Activites of Sesquiterpene Lactones / Biochemical Systematics and Ecology. - 1986. - V. 14, № 3. - P. 225-281.
- 201 Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М. Биологическая активность и структурные особенности сесквитерпеновых лактонов // Вестник Академии наук Каз ССР. - 1984. - № 10. - С. 9-17.
- 202 Вичканова С.А., Адгина В.В., Изосимова С.Б. Антибактериальные и антифунгальные свойства природных

- сесквитерпеновых лактонов // Растительные ресурсы. - 1977. - Т. 13, вып. 3, С. 428-435.
- 203 Gross D. Review Growth Regulating Substances of Plant Origin // *Phytochemistry*. - 1975. - V. 14, № 10. - P. 2105-2112.
- 204 Lee K.H., Ibuka T., Wu R.J., Geissman T.A. Structure –antimicrobial active relationships among the sesquiterpene lactones and related compounds // *Phytochemistry*. - 1977. - V.16, P. 1177-1181.
- 205 Kalsi P.S., Vij V.K., Singh O.S., Wadia M.S. Terpenoid lactones as plant growth regulators // *Phytochemistry*. - 1977. - V. 16, P. 784-786.
- 206 Kalsi P.S., Kaur P., Chabra B.R. Plant Growth Activity of Epoxides from *Dehydrocostus Lactone* // *Phytochemistry*. - 1979. - V. 18, № 11. - P. 784-786.
- 207 Kalsi P.S., Gupta D., Dhillon R.S., Arara G.S., Talwar K.K., Wadia M.S. Plant Growth Activity of Guaianolides with C4 Oxygen-Containing Groups // *Phytochemistry*. - 1981. - V. 20, № 7. - P. 1539-1542.
- 208 Kalsi P.S., Sharma M.L., Handa R., Talwar K.K., Wadia M.S. A facile E, Z-isomerisation of α -, β -unsaturated terpenoid lactones and its effect on plant growth activity // *Phytochemistry*. - 1981. - V. 20, № 4. - P. 838-838.
- 209 Kalsi P.S., Goyal R., Talwar K.K., Chhabra B.R. Stereostructures of two biological active sesquiterpene Lactones from *Inula racemosa* // *Phytochemistry*. - 1989. - V. 28, № 8. - P. 2093-2096.
- 210 Kuroda M., Yoshida D., Kodama H. Bio-antimutagenic Effects of Sesquiterpene Lactones from *Costus Root Oil* // *Agric. Biol. Chem.* - 1987. - V. 51, № 2. - P. 585-587.
- 211 Антимутагенный препарат: Заявка 62-219161 Япония. МКИ А 61 К 31/ 365, С 07 D 307/ 93/ Куроода Ё., Ёосида Д., Кодама Х.
- 212 Kuphan M.S. Recent Advances in the Chemistry of Terpenoid Tumor Ingitors // *Pure and Applied Chemistry*. - 1970. - V. 21, P. 246.
- 213 Kuphan M.S., Eakim M.A., Thomas inhibitors. 69. Structure-cytotoxicity relations among the sesquiterpene lactones // *J. Med. Chem.* - 1971. - V. 14, P. 1147-1152.
- 214 Barbetti P., Casinovi C.G. Sesquiterpene Lactonici di interesse Farmocologico: propieta strutturali e funzionali. Parte I: eudesmanolidi // *Ann.Ist.Super. Sanita.*-1981.-V.17, P.255-282.
- 215 Barbetti P., Casinovi C.G. Sesquiterpene Lactonici di interesse Farmocologico: propieta strutturali e funzionali. Parte II: germacranolidi // *Ann.Ist.Super. Sanita.* - 1981. - V. 17, P. 283-322.
- 216 Barbetti P., Fardella G., Casinovi C.G. Sesquiterpene Lactonici di interesse Farmocologico: propieta strutturali e funzionali. Parte III: guaianolidi // *Ann. Ist. Super. Sanita.* - 1983. - V. 19, № 2. - P. 427-448.

- 217 Barbetti P., Fardella G., Casinovi C.G. Sesquiterpene Lactonici di interesse Farmacologico: proprietà strutturali e funzionali. Parte IV: Aggiornamento // Ann. Ist. Super. Sanita. - 1983. - V. 19, № 3. - P. 427-448.
- 218 Hladon B., Drozd B., Holub M., Bobkiewicz T. Sesquiterpene Lactones. XVI. In Vitro Studies on Cytotoxic Properties of Sesquiterpene Lactones in Tissue cultures of Human and Animal Malignant Cells // Arch. Immun. Ther. Exerim. - 1975. - V. 23, P. 845-855.
- 219 Lee K.H. Antitumor Agents V: Effect of Epoxidation on Cytotoxicity of Helenalin-Related Derivatives // Journal of pharmaceutical Sciences. - 1973. - V. 62, № 6. - P. 1028-1029.
- 220 Haimaya K., Inayama S., Structure activity relationships of pseudoquinolides isolated from Gaillardia pulchella and their derivatives // Heterocycles. - 1990. - V. 30, № 2. - P. 993-1008.

Оглавление

Глава 1. Сесквитерпеновые γ-лактоны. Классификация, строение и биосинтез	4
1.1 Классификация и строение сесквитерпеновых γ -лактонов	4
1.2 Биогенез сесквитерпеновых γ -лактонов в растительном организме	10
1.3 Полный химический синтез сесквитерпеновых γ -лактонов	20
Глава 2. Химия моно- и бициклических сесквитерпеновых γ-лактонов	32
2.1 Синтез и строение новых производных гермакрановых сесквитерпеноидов. Стереоспецифичные внутримолекулярные циклизации	32
2.1.1 Стереоконтролируемая циклизация E,E-гермакрадиенолида ханфиллина. Синтез новых эвдесмановых и гваяновых сесквитерпеноидов	48
2.1.1.1 Циклизация ханфиллина с электрофильными реагентами	48
2.1.1.2 Элиминирование-циклизация ханфиллина. Синтез <i>цис</i> -конденсированных гваянолидов	60
2.2 Синтез и строение новых производных гваяновых сесквитерпеноидов	67
2.2.1 Синтез и строение новых производных гваянолида эстафиатина	75
2.2.1.1 Стерео - и региоселективные превращения эстафиатина в присутствии кислотных реагентов	76
2.2.1.2 Реакции нуклеофильных присоединений аминов к эстафиатину и эстафиатону	83
2.2.1.3 Направленные синтезы на основе эстафиатина	90
2.3 Синтез и строение новых производных эвдесмановых сесквитерпеноидов	94
2.3.1 Синтез и строение новых производных эвдесманолида α -сантонина	104
2.3.1.1 Реакции нуклеофильных присоединении аминов и спиртов к α -сантонину	105
2.3.1.2 Направленные синтезы на основе сантонина	118
Глава 3. Биологическая активность сесквитерпеновых γ-лактонов	122
Глава 4. Методики синтеза производных ханфиллина, эстафиатина и α-сантонина	135
Литература	148

Научное издание

Мерхатұлы Нұрлан

**ХИМИЯ МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИХ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ
γ-ЛАКТОНОВ**

Рекомендовано Ученым советом КарГУ им. Е.А. Букетова

Отпечатано с авторского оригинала

Подписано в печать 07.09.2015. Формат 72x104 1/16. Бумага офсетная.

Усл.п.л. 12,2. Тираж 100 экз. Заказ № 4309

Отпечатано в типографии "Гласир"

г.Караганда, ул.Ермекова, 112/5, тел.: 8(7212) 43-38-57, e-mail:glasirkrq@mail.ru

г.Астана, ул.Ауэзова, 46, тел.: 8(7172) 45-65-61, e-mail:glasirastana@mail.ru

Моно- и бициклические сесквитерпеновые γ -лактоны, широко распространенные в цветковых растениях семейства сложноцветных (*Asteraceae*), являются ценным исходным сырьем для получения самых различных биологически активных веществ и лекарственных препаратов.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия химический состав цветковых растений стал объектом интенсивных исследований. Этому способствовало развитие химии сесквитерпеновых γ -лактонов, методов их анализа и установление строения, а также изучение их биологической активности.

В монографии обобщен экспериментальный материал по химии и биологической активности моно- и бициклических сесквитерпеновых γ -лактонов.

Книга состоит из четырех глав. В первой главе приведен литературный обзор по классификации, структуре, биогенезу и полному химическому синтезу некоторых моно- и бициклических сесквитерпеновых γ -лактонов. Во второй главе описываются химические превращения гермакрановых, гваяновых и эвдесмановых сесквитерпеновых γ -лактонов. В третьей рассматривается биологическая активность сесквитерпеновых γ -лактонов, а также взаимосвязь между структурой и биологической активностью природных сесквитерпеновых γ -лактонов и их производных. В четвертой главе описываются методики синтеза производных сесквитерпеновых γ -лактонов ханфиллина, эстафнатина и α -сантонина.