

На правах рукописи



Смирнова Анна Андреевна

**МОДИФИКАЦИЯ ДИТЕРПЕНОВЫХ И ТРИТЕРПЕНОВЫХ
КИСЛОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ
РЕАКЦИЙ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в научно-исследовательской группе медицинской химии Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН).

- Научный руководитель: **Третьякова Елена Валерьевна**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской группы медицинской химии Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.
- Официальные оппоненты: **Султанова Римма Марсельевна**
доктор химических наук, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет».
- Ямансаров Эмиль Юлаевич**
кандидат химических наук, заведующий лабораторией молекулярных гибридов Института фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
- Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр РАН" (г. Казань).

Защита диссертационной работы состоится «20» мая 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@gmail.ru.

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141.

С текстом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу: http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2026/02/Smirnova-AA_Dissertaciya.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02,
доктор химических наук, доцент



Травкина О.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Многокомпонентные реакции (МКР) представляют собой один из наиболее перспективных инструментов современной органической химии, позволяя быстро и эффективно создавать новые молекулярные структуры с высокой степенью разнообразия и биологической активности. Особенно важно применение МКР для модификации природных соединений, в частности ди- и тритерпеновых кислот, что открывает новые возможности для поиска и создания фармакологически активных веществ. Несмотря на значительный прогресс в области МКР, возможности их использования для направленного синтеза производных абиетановых дитерпеноидов и других терпеновых кислот остаются ограниченными, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Степень разработанности темы. В последние десятилетия МКР, такие как конденсации Манниха, Пассерини, Уги и азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC), активно применяются для модификации терпеноидов и стероидов, что позволяет эффективно создавать новые материалы и соединения с улучшенными физико-химическими и биологическими свойствами. Однако имеется всего несколько примеров вовлечения дитерпеновых и тритерпеновых кислот в качестве различных компонентов МКР, а для абиетановых дитерпеноидов исследования преимущественно касаются только ацетиленовых производных. Применение новых типов терпеновых субстратов, а также расширение условий проведения МКР, в том числе с использованием изоцианидов, остаётся практически не изученным и требует дальнейшего развития.

Цель работы. Синтез новых производных абиетановых дитерпеноидов и пентациклических тритерпеноидов с использованием многокомпонентных реакций Манниха, Уги, Пассерини и CuAAC.

В соответствии с целью работы поставлены следующие **задачи**:

1) Исследовать возможности применения различных производных дитерпеновых и тритерпеновых кислот в качестве компонентов реакций Манниха, Пассерини, Уги и CuAAC;

2) Изучить направленность и избирательность реакции введения аминотетильного фрагмента в кольцо *E* молекулы абиетановых дитерпеноидов;

3) Разработать эффективные методики синтеза новых терпеновых компонентов МКР;

4) Оценить биологическую активность новых производных.

Научная новизна. С использованием МКР Манниха, Пассерини, Уги и CuAAC осуществлен направленный синтез новых дитерпеновых и тритерпеновых производных, содержащих аминотетильные, α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразинокарбоксамидные, *бис*-тетразольные и 1,2,3-

триазольные фрагменты. Показана возможность селективного аминотилирования производных хинопимаровой кислоты по различным положениям цикла *E* с получением новых оснований Манниха. Реализовано аминотилирование имида метил малеопимарата в качестве *NH*-субстрата в реакции Манниха. Впервые в реакциях Уги и Пассерини исследовано участие дитерпеновых кислот и их производных в качестве карбоксильного, аминного и изоцианидного компонентов. С использованием реакции *CuAAC* синтезированы ранее неизвестные 1,2,3-триазольные гликозилированные производные дитерпеноидов абиетанового ряда.

Теоретическая и практическая значимость. Посредством реакции Манниха проведена селективная *CN*- и *NH*-модификация производных хинопимаровой и малеопимаровой кислот с введением аминотильного фрагмента в цикл *E*. Предложен простой и универсальный метод синтеза дитерпенового изоцианида, характеризующийся мягкими условиями, высоким выходом и доступностью реагентов. С использованием в качестве нестандартного изостера карбоновых кислот *N*-гидроксиимида метил малеопимарата разработан эффективный метод синтеза дитерпеновых α -гидразиноамидов. Показана возможность использования дитерпеновых гидразидов и гидразонов в качестве аминной компоненты в МКР Уги, существенно расширяющая возможности функционализации терпеновых структур методами МКР. Оценка противовирусных свойств синтезированных соединений позволила выявить α -ацил-2,6-диметилфенил-*L*-тирозино-амид 2,3-дигидрохинопимаровой кислоты с выраженной активностью в отношении вируса гриппа А H1N1 и *N*-лактозо-1*H*-1,2,3-триазолил-амид дегидроабиетиновой кислоты, проявивший эффективность в отношении псевдовируса SARS-CoV-2. В результате исследования противоопухолевой активности *in vitro* продукты МКР Пассерини и Уги, полученные на основе 1a,4a-дегидрохинопимаровой кислоты и аминокимида метил малеопимарата, продемонстрировали высокую цитотоксичность в субмикромольных и микромольных концентрациях ($GI_{50} < 2 \mu\text{M}$) в отношении различных типов раковых клеток.

Методология и методы исследования. При выполнении исследования были использованы современные методы органической химии, в том числе описанные в литературе способы модификации терпеновых соединений. Выделение и очистка продуктов проводились методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структур и физических свойств полученных соединений использовались физико-химические методы: ЯМР-спектроскопия, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, элементный анализ, определение температуры плавления и поляриметрия. Физико-

химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и Центра коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

Личный вклад автора. Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, при активном участии проведена интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей и тезисов докладов к публикации.

Положения, выносимые на защиту.

1) Селективное СН- и NH-аминометилирование производных хинопимаровой и малеопимаровой кислот с образованием новых оснований Манниха;

2) Синтез терпеновых α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразинокарбоксамидов и замещённых тетразолов с использованием МКР;

3) Препаративно удобная методика синтеза изоцианида на основе аминоконида метил малеопимарата;

4) Исследование участия дитерпеновых производных в качестве различных компонентов в реакциях Уги и Пассерини;

5) Получение 1,2,3-триазольных гликозилированных производных дитерпеноидов абитанового ряда;

6) Оценка влияния структуры новых производных на противовирусную и противоопухолевую активность.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия ВАК РФ:

Пункт 1 - Выделение и очистка новых соединений;

Пункт 3 - Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;

Пункт 7 - Выявление закономерностей типа «структура–свойство».

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность представленных результатов обеспечивается высоким методическим уровнем выполнения работы и базируется на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с использованием современного аналитического оборудования (масс-спектрометрии, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов) и квалифицированного анализа полученных результатов. При выполнении исследования синтезировано 124 новых соединения.

Результаты работы апробированы на российских и международных научных конференциях: Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, 2022); Всероссийской (заочной) молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2022, 2023, 2024); Молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы

материаловедения» (Уфа, 2022, 2023, 2024); Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2022, 2024); Конкурсе на лучшие научно-исследовательские работы Уфимского Института Химии УФИЦ РАН (Уфа, 2023); III Всероссийской молодёжной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», посвященная 90-летию со дня рождения академика Толстикова Г.А. (Уфа, 2023).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликованы 11 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и индексируемых в системах Web of Science и Scopus, 1 патент РФ на изобретение, 11 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций.

Структура и объём диссертации. Научно-квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы на тему «Многокомпонентные реакции Манниха, Уги и Пассерини с участием стероидов и терпеноидов и их биологическая активность», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (233 наименования). Объём работы составляет 212 страниц машинописного текста. Работа содержит 73 схемы, 7 таблиц, 14 рисунков.

Благодарность. Глубокую благодарность автор выражает д.х.н., проф. Казаковой О.Б. за помощь при выполнении работы на различных её этапах.

Диссертационная работа выполнена в научно-исследовательской группе медицинской химии в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме Госзаданий № 1021062311392-9-1.4.1 и 125020601629-0 и при финансовой поддержке РФФИ (№ 20-53-55001) и РНФ (№ 23-23-00169).

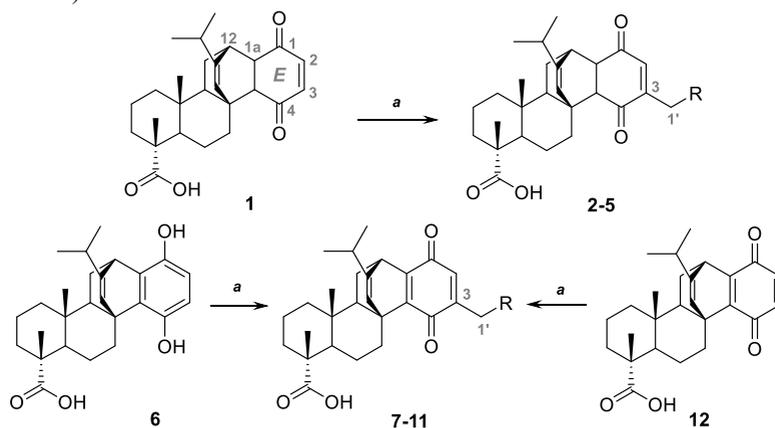
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи работы, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Литературный обзор (глава 1) состоит из 4 разделов, в которых рассмотрены вопросы, касающиеся применения сескви-, ди- и тритерпеновых производных, а также желчных кислот, в МКР Манниха, Уги и Пассерини. В главе 2 (обсуждение результатов), состоящей из 5 разделов, представлены результаты выполненного исследования. В третьей главе приведены методики синтеза и физико-химические характеристики новых соединений.

1. Синтез дитерпеновых оснований Манниха

В настоящем разделе исследована реакционная способность модифицированных по кольцу *E* диеновых аддуктов левопимаровой кислоты в качестве СН- и NH-субстратов в аминотетилировании.

1.1 Аминотетилирование хинопимаровой кислоты и её производных. На первом этапе для введения аминотетильного заместителя в дитерпеновую молекулу использовали хинопимаровую кислоту **1**. Реакцию проводили взаимодействием с параформом и вторичными аминами в среде 1,4-диоксана с использованием катализатора CuCl. Аминотетилирование могло затрагивать атомы углерода C(2) и C(3), но вследствие стерических факторов, а именно экранирующего эффекта изопропилэтенонной группы, затрудняющей подход реагента к положению C(2) хинонового кольца, доступность положения C(3) представляется более благоприятной. Анализ продуктов реакции Манниха показал, что включение аминотетильной группы происходит селективно с образованием 3-аминотетильных производных **2-5** с выходами 61-76 % (Схема 1).



2,7 R = пирролидил; 3,8 R = морфолил; 4,9 R = *N*-метилпиперазил;
5,10 R = гомопиперазил; 11 R = бензил

Схема 1

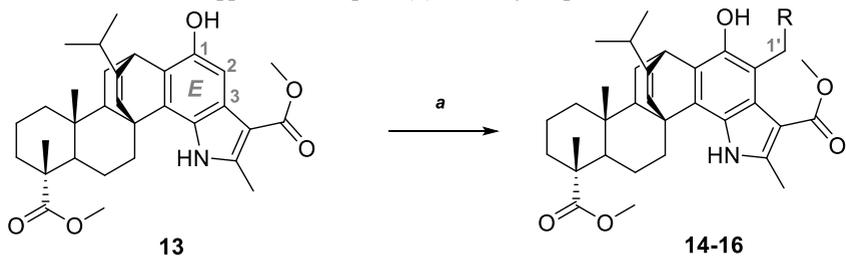
Реагенты и условия: R-NH, параформ, CuCl, 1,4-диоксан, комн. темпер., 4 ч

В спектрах ^1H ЯМР производных **2-5** наблюдались сигналы протонов H(1') в области δ 2.87-3.55 м.д., сигналы CH_2 -групп аминного фрагмента - в области δ 1.12-1.91 и 2.29-3.01 м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **4** содержал также синглет протонов CH_3 -группы *N*-метилпиперазинового фрагмента при δ 2.25 м.д., а соединения **5** – уширенный сигнал NH-группы гомопиперазинового остатка в области δ 8.31 м.д. На основании спектра ^1H - ^{13}C HSQC соединения **3** установлены корреляции протона H(2) при δ

6.41 м. д. с атомами углеродов C(1), C(1a) и C(12), что позволило отнести его к положению 2 дитерпеновой структуры. В спектре ^1H - ^1H NOESY соединения **3** протон H(2) коррелирует с протонами H(12), H(1a) и CH_2 -группы при морфолиновом фрагменте, подтверждая введение аминотерпильного фрагмента в положение C(3).

В реакции Манниха кислоты **6** отщепление протона также происходило от C(3) углерода дитерпенового остова. Кроме того, наблюдалось окисление гидрохиноновой структуры в хиноидную форму, вероятно, из-за отщепления протона в щелочной среде под действием аминного основания. В результате с выходами 60-74% получены 3-аминотерпильные производные **7-11**. Взаимодействие кислоты **12** с аминотерпильными реагентами ожидаемо привело к тем же продуктам **7-11**, полученным в реакции с кислотой **6** (выходы 64-76%) (Схема 1). В спектрах ^1H - ^1H NOESY соединений **7-11** протон H(2) коррелирует с протонами H(12) и H(1'), что свидетельствует о протекании реакции с участием атома углерода C(3).

Пирролконденсированное производное гидрохинонимаровой кислоты **13** использовали для введения аминотерпильного фрагмента в положение C(2) кольца *E* дитерпеновой молекулы. Конденсация соединения **13** с параформом и вторичными аминами протекала с образованием в качестве единственных продуктов 2-аминотерпильных производных **14-16** с выходами 70-81% (Схема 2). В спектрах ^1H - ^{13}C НМВС соединений **14-16** отмечается корреляция между протонами H(1') и атомами углеродов C(1) и C(3), что указывает на положение аминотерпильного фрагмента при C(2) атоме углерода.



14 R = пирролидил; **15** R = морфолил; **16** R = *N*-метилпиперазил

Схема 2

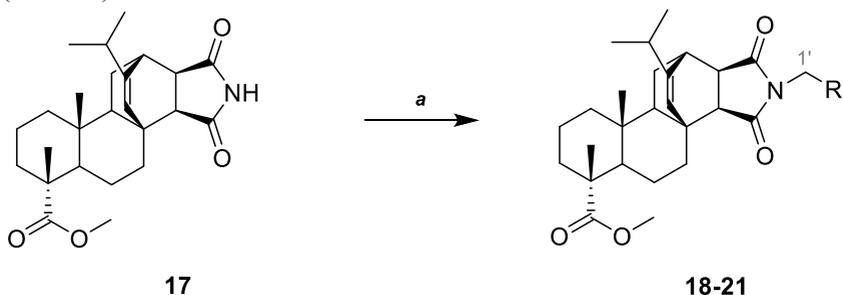
Реагенты и условия: R-NH₂, параформ, CuCl, 1,4-диоксан, комн. темп., 4 ч

Таким образом, нами изучено аминотерпильное окисление хинонимаровой кислоты и её производных под действием аминов, параформа и CuCl. Показано, что в случае хинонимаровой, гидрохинонимаровой и 1a,4a-дегидрохинонимаровой кислот реакция протекает селективно по положению C(3) цикла *E* дитерпеновой молекулы, тогда как функционализация дитерпенового индола аминотерпильным фрагментом

протекает исключительно с образованием C(2)-продуктов аминометилирования.

1.2 Аминометилирование имида метил малеопимарата.

Использование абитановых дитерпеноидов в качестве NH-субстратов в реакции Манниха не изучено, в связи с чем нами проведён ряд таких превращений с использованием имида метил малеопимарата **17** в качестве исходного соединения. В результате его конденсации с параформом и вторичными аминами в присутствии CuCl синтезированы новые дитерпеновые продукты N-аминоалкилирования **18-21** с выходами 70-82% (Схема 3).



18 R = пирролидил; **19** R = морфолил; **20** R = N-метилпиперазил; **21** R = гомопиперазил

Схема 3

Реагенты и условия: R-NH₂, параформ, CuCl, 1,4-диоксан, комн. темпер., 4 ч

В ЯМР ¹H спектрах оснований Манниха **18-21** наблюдаются характерные синглеты протонов Н(1') в области δ 3.60-4.20 м.д., сигналы протонов пирролидинового фрагмента - при δ 1.62-1.90 м.д., морфолинового остатка - в диапазонах δ 2.39-2.70 и 3.55-3.76 м.д. Спектры ¹H ЯМР оснований Манниха **20** и **21** содержат также синглеты протонов СН₃-группы в области δ 1.62-1.90 м.д. и МН-группы гомопиперазинового цикла - в области слабых полей δ 8.30-8.35 м.д.

Таким образом, впервые в качестве NH-субстрата в реакцию Манниха вовлекали имид метил малеопимарата с образованием замещённых по ангидриднему кольцу аминометильных производных.

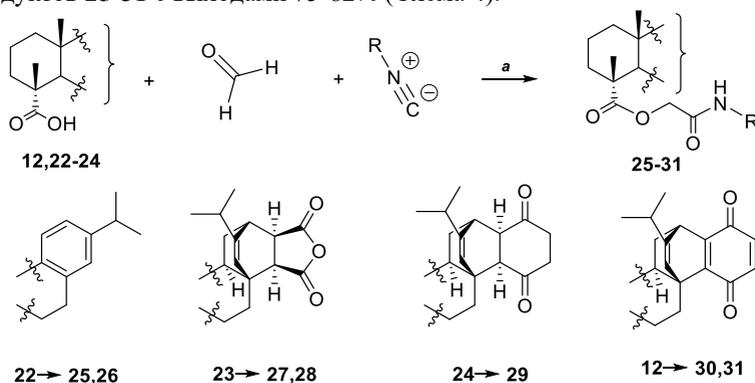
2. Синтез терпеновых α-ацилокси-, α-ациламино-, α-гидразинокарбоксамидов и замещённых тетразолов

Изоцианиды, обладая амбидентной природой, способны выступать как нуклеофильными, так и электрофильными центрами, обеспечивая разнообразие продуктов в таких МКР как Уги, Пассерини и их

модификациях, применяемых для синтеза гетероциклических соединений и пептидомиметиков. До начала наших работ абietenовые дитерпеноиды и тритерпеновые амины оставались невостребованными в МКР с изоцианидами, что побудило нас к исследованию их реакционного потенциала в подобных превращениях. В данном разделе представлены подходы к применению терпеновых производных в качестве трёх ключевых компонент – карбоксильной, аминной и изонитрильной.

2.1 Реакции Пассерини и Уги с участием дитерпеновых кислот.

Для синтеза новых дитерпеновых α -ацилоксиамидов по реакции Пассерини в качестве карбоксильной компоненты использовали дегидроабетиновую **22**, малеопимаровую **23**, 2,3-дигидрохинопимаровую **24** и 1 α ,4 α -дегидрохинопимаровую **12** кислоты. Реакцию с параформом и соответствующим изоцианидом проводили в MeOH с образованием продуктов **25-31** с выходами 75-82% (Схема 4).

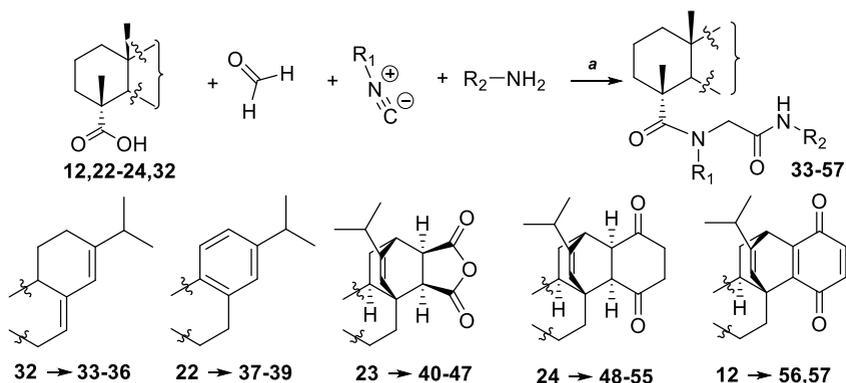


25,27,30 R = этилацетил; 26,28,29,31 R = этилморфолин

Схема 4

Условия: а. MeOH, комн. темпер., 72-96 ч

В реакции Уги в качестве карбоксильной компоненты применяли дитерпеновые кислоты **12**, **22-24** и **32**. Первоначально, параформ вовлекали во взаимодействие с первичным амином или метиловым эфиром аминокислоты при нагревании до 35°C в MeOH в течение 1 ч с образованием имина, который затем вступал в реакцию с соответствующей кислотой и изоцианидом. Конденсация протекала при комнатной температуре в течение 120-168 ч с использованием эквимольных концентраций компонентов, приводя к образованию ряда пептидомиметиков **33-57** с выходами 66-89% (Схема 5).



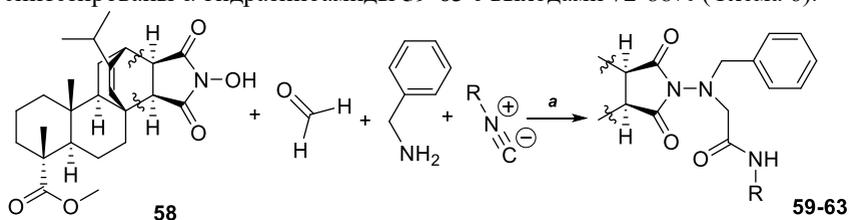
33-36,40-43,48-51 $\text{R}_1 = 2,6$ -диметилфенил; **37-39,44,45,52-54** $\text{R}_1 =$ этилацетил;
46,47,55 $\text{R}_1 =$ этилморфолин; **56,57** $\text{R}_1 =$ *трет*-бутил;

33,40,48 $\text{R}_2 = n$ -бутил; **34,37,41,44,49,52** $\text{R}_2 = L$ -GlyOMe; **35,42,44,50,56** $\text{R}_2 = L$ -PheAlaOMe;
36,43,51 $\text{R}_2 = L$ -TyrOMe; **47,55** $\text{R}_2 = L$ -HisOMe; **38,53** $\text{R}_2 = L$ -MetOMe; **39,45,54,47** $\text{R}_2 =$ бензил

Схема 5

Условия: а. MeOH, 35 °C \rightarrow комн. темпер., 120-168 ч

В качестве аналога карбоновой кислоты мы впервые применили *N*-гидроксиимид метил малеопимарата **58**. Для повышения реакционной способности образующегося промежуточного имина использовали кислоту Льюиса в качестве катализатора. Реакцию проводили в инертном растворителе для исключения образования побочных продуктов. В результате взаимодействия бензиламина с параформом в бензоле в присутствии каталитического количества ZnCl_2 с последующим добавлением *N*-гидроксиимида **58** и соответствующего изоцианида синтезированы α -гидразиоамиды **59-63** с выходами 72-88% (Схема 6).



59 $\text{R} = 2,6$ -диметилфенил; **60** $\text{R} =$ этилацетил; **61** $\text{R} =$ *пара*-толуолсульфометил;
62 $\text{R} =$ *трет*-бутил; **63** $\text{R} =$ циклогексил

Схема 6

Условия: а. C_6H_6 , ZnCl_2 , комн. темпер., 120-168 ч

Структура соединений **25-31**, **33-57** и **59-63** подтверждена с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ^1H ЯМР данных продуктов присутствуют уширенные сигналы протонов NH -группы в области δ 5.55-9.72 м.д., в спектрах ^{13}C ЯМР сигналы атомов углерода

СОМН-группы определяются при δ 166.3-174.8 м.д., а сигналы атомов углерода СОМН-групп для соединений **33-57** и **59-63** - в диапазоне δ 172.8-183.9 м.д.

Таким образом, нами впервые проведено успешное применение абиетановых дитерпеновых кислот в качестве карбоксильного компонента в реакциях Пассерини и Уги с получением библиотеки новых α -ацилокси- и α -ациламиноамидов. С использованием в качестве нестандартного изостера карбоновых кислот *N*-гидроксиимида метил малеопимарата разработан эффективный метод синтеза дитерпеновых α -гидразиноамидов.

2.2 Реакция Уги с участием тритерпеновых и дитерпеновых аминокпроизводных. Для получения нового ряда α -ациламиноамидов на основе тритерпеновых аминов в роли аминной составляющей в реакции Уги применяли модифицированные по циклу *A* тритерпеновые аминокпроизводные ряда лупана, олеанана и даммарана, а именно: метиловые эфиры 3β -амино-бетулиновой **64**, 3β -амино-глицирретовой **65** кислот, 3β -амино-аллобетулин **66** и 3β -амино-диптерокарпол **67**. В конденсации использовали фуранкарбоновую или бензойную кислоты, а также параформ, циклогексил- или *трет*-бутилизоцианиды. Реакция протекала с образованием продуктов **68-72** с выходами 60-79% (Схема 7).

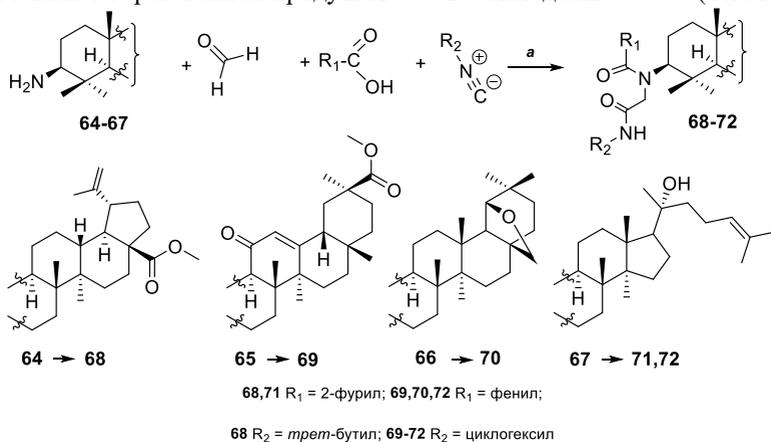


Схема 7

Условия: а. MeOH, комн. темпер., 120-168 ч

Для расширения разнообразия субстратов в качестве альтернативной замены классических аминов в МКР Уги использовали доступные аминокпроизводные метил малеопимарата и $1\beta,13\alpha$ -эпокси-2,3-дигидрохинопимаровой кислоты - аминокимид **73**, гидразид **74** и C(4)-гидразон **75**. Условия конденсации соединений **73-75** были аналогичными

использованием модельного соединения – аминоконида **73**. При его взаимодействии с 3-х ммольным избытком этилформиата в течение 24 ч при нагревании до 60 °С с количественным выходом осуществлен синтез промежуточного формамида **83**, на основе которого оптимизировали условия синтеза изоцианида **84** (Табл. 1).

Таблица 1 - Оптимизация условий синтеза изоцианида **84** из формамида **83**

Реагент	Растворитель	Время, ч	Выход, %
TsCl	Et ₃ N	46-48	0
POCl ₃	Et ₃ N	46-48	5-10
POCl ₃	Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	46-48	5-9
POCl ₃	Et ₃ N, Py	46-48	5-9
I ₂ , Ph ₃ P	Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	10-12	60-69
I ₂ , Ph ₃ P	Et ₃ N	46-48	30-32

Наиболее эффективным методом оказалась реакция соединения **83** с I₂ и Ph₃P в CH₂Cl₂ в присутствии Et₃N в течении 48 ч, приводящая к целевому продукту **84** с оптимальным выходом 69% (Схема 9).

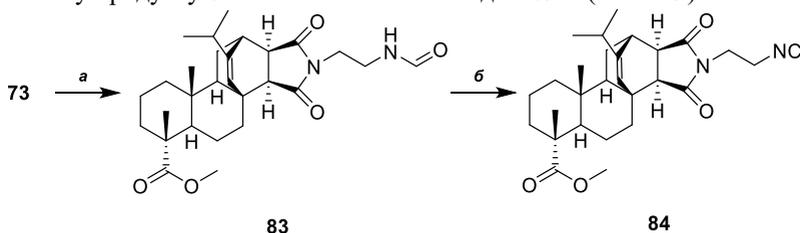


Схема 9

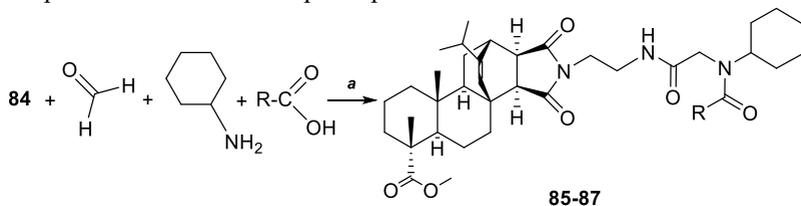
Реагенты и условия: а. Этилформиат, C₆H₆, 60 °С, 24 ч; б. I₂, Ph₃P, Et₃N, CH₂Cl₂, комн. темпер., 48 ч

В спектрах ЯМР ¹H соединения **83** наблюдался характерный сигнал протона альдегидной группы при δ 8.10 м.д., который в спектрах ЯМР ¹³C коррелировал с сигналом атома углерода при δ 161.48 м.д. В спектрах ¹H ЯМР продукта **84** определяются сигналы протонов α-CH₂-звена при NC-группе в области δ 3.50-3.85 м.д., которые в спектрах ¹³C ЯМР коррелируют с атомом углерода при δ 45.1 м.д. Кроме того, спектры ¹³C ЯМР содержат сигнал атома углерода NC при δ 159.1 м.д. ИК-спектр соединения **84** демонстрирует сильное поглощение в диапазоне 2149 см⁻¹, характерное для изоцианидной группы.

Таким образом, предложен простой и универсальный метод синтеза дитерпенового изоцианида, характеризующийся мягкими условиями, высокими выходами и доступностью реагентов.

2.3.2 Реакция Уги с участием дитерпенового изоцианида.
Синтезированный изоцианид **84** вводили в реакцию Уги с эквимольными

количествами трёх других реагентов в следующем порядке: параформ вовлекали во взаимодействие с циклогексиламином в MeOH при нагревании с образованием промежуточного имина, далее смесь охлаждали до комнатной температуры и в реакцию добавляли соответствующую карбоновую кислоту и соединение **84**. Полная конверсия исходных соединений протекала в течение 120-144 ч с образованием α -ациламинов **85-87** с выходами 74-87% после очистки (Схема 10). Структура соединений **85-87** подтверждена методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.



85 R = 2-фурил; **86** R = 4-метоксифенил; **87** R = фенил

Схема 10

Условия: а. MeOH, 35 °C → комн. темпер., 120-144 ч

Таким образом, продемонстрирована возможность использования дитерпенового изоцианида в синтезе α -ациламинокарбоксамидов в условиях реакции Уги.

2.4 Псевдосемикомпонентная реакция азидо-Уги в синтезе дитерпеновых 1,5-бис-тетразолов. Азидо-Уги реакция представляет собой модифицированный вариант классической четырёхкомпонентной конденсации, в которой карбоновая кислота заменена на азидную группу, что приводит к образованию тетразол-содержащих структур. При использовании двухкратного избытка трёх компонентов реакция приобретает псевдосемикомпонентный характер, что приводит к образованию бис-производных.

В реакцию азидо-Уги вовлекали аминокимиды **73**, **88** и гидразид **74** метил малеопимарата, а также C(4)-гидразон $1\beta,13\alpha$ -эпокси-2,3-дигидрохинопимаровой кислоты **75**. Взаимодействием аминокимидных производных **73-75** и **88** с параформом в MeOH получали промежуточный имин, после чего в реакцию добавляли $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ в качестве кислотной составляющей, затем изоцианид. Выходы полученных бис-тетразольных производных **87-104** составляли 72-91% (Схема 11).

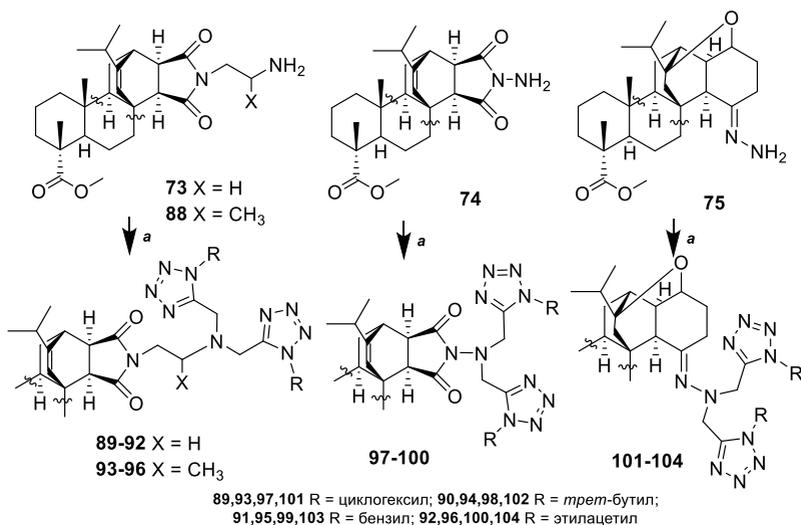


Схема 11

Реагенты и условия: а. R-NC, (CH₃)₃SiN₃, MeOH, комн. темпер., 48-72 ч

В масс-спектрах продуктов **87-104** наблюдались пики молекулярных ионов, соответствующие молекулярным массам *бис*-производных. Образование *бис*-тетразолов подтверждается также отсутствием сигнала группы NH в слабом поле в спектрах ¹H ЯМР и его корреляций в спектрах ¹H-¹H COSY или ¹H-¹³C HSQC. В спектрах ¹³C ЯМР наблюдались характерные сигналы атомов углерода тетразольного остатка в области δ 147.3-156.0 м.д.

Таким образом, с использованием псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги на примере аминопроизводных абиегановых дитерпеноидов продемонстрирована возможность получения дизамещённых *бис*-тетразольных производных.

2.5 Синтез 1,2,3-триазилил-связанных гликозилированных дитерпеновых производных. Синтез ранее неизвестных гликоконъюгатов абиеганового ряда, в которых углеводный фрагмент и дитерпеновый остаток связаны биологически активным линкером - 1*H*-1,2,3-триазильным кольцом, осуществляли с участием ацетиленовых производных дегидроабиегиновой **105**, **106**, 2,3-дигидрохинопимаровой **107**, **108** и малеопимаровой **109**, **110** кислот. Гликозилазиды синтезированы взаимодействием пер-*O*-ацетилированной β-*D*-глюкозы и β-*D*-лактозы с (CH₃)₃SiN₃ в присутствии SnCl₄. CuAAC-реакцию эфиров **105**, **107** и **109** и амидов **106**, **108** и **110** с тетра-*O*-ацетил-азидо-глюкозой или гепта-*O*-ацетил-азидо-лактозой проводили в присутствии CuSO₄·5H₂O и Na-*L*-Asc в течение 8 ч. Выход 1,2,3-триазилил-связанных

гликоконъюгатов **111-116** и **123-128** составил 77-89%. С использованием MeONa в MeOH ацетатные защитные группы были легко деацетилированы для получения целевых производных **117-122** и **129-134** со свободными гидроксильными группами в углеводных фрагментах с высокими выходами (> 90%) (Схема 12). Аналогичным образом, на основе ацетиленовых производных артезуновой кислоты были синтезированы сесквитерпеновые 1,2,3-триазолил-связанные гликоконъюгаты.

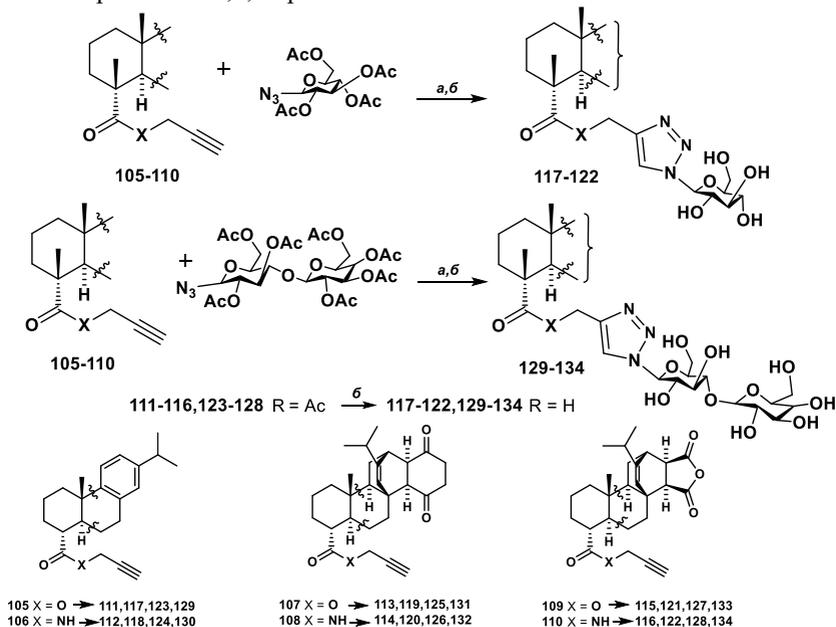


Схема 12

Реагенты и условия: а. Тетра-*O*-ацетил-азидо-глюкоза или гепта-*O*-ацетил-азидо-лактоза, CH_2Cl_2 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na-*L*-Asc, комн. темпер., 8 ч; б. MeOH, MeONa, 6 ч

Образование триазольных колец подтверждено появлением характерных сигналов протонов связи $\text{CH}=\text{C}-\text{N}$ при δ 7.23-7.95 м.д. в спектрах ЯМР ^1H конъюгатов **111-134**. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы триазольных углеродных атомов наблюдались в области δ 143.2-147.9 и 121.2-124.9 м.д. соответственно.

Таким образом, с использованием реакции CuAAC синтезированы новые 1,2,3-триазольные гликозилированные производные дитерпеноидов абиетанового ряда.

2.6 Противовирусная активность дитерпеновых производных в отношении вируса гриппа и псевдовируса SARS CoV-2.¹ Соединения **15**, **34**, **35**, **48**, **49**, **51**, **132** и **134** показали перспективную противовирусную активность в отношении вируса гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1), причем наиболее селективным оказался α -ацил-2,6-диметилфенил-*L*-тирозиноамид **51** (Табл. 2). Максимальная вирусингибирующая активность соединения **51** наблюдалась при добавлении в культуру в интервале 0-10 ч, что указывает на его вероятное воздействие на проникновение вируса и связывание с рецептором через HA-белок или клеточные белки, включая сialовую кислоту.

Таблица 2 - Противовирусная активность производных **15**, **34**, **35**, **48**, **49**, **51**, **132**, **134** в отношении вируса гриппа А

Соединение	CC ₅₀ , μ M	IC ₅₀ , μ M	SI
15	64.7 \pm 7.2	5.7 \pm 0.5	11.4
34	527.1 \pm 64.5	10.7 \pm 1.5	49.3
35	515.2 \pm 57.9	51.2 \pm 6.7	10.1
48	1036.6 \pm 95.1	30.2 \pm 3.9	34.3
49	103.9 \pm 11.2	3.1 \pm 0.4	33.5
51	932.1 \pm 100.4	4.7 \pm 0.6	198.3
132	>270.0	8.5 \pm 1.0	31.7
134	228.4 \pm 19.3	15.0 \pm 1.2	15.2

Анализ взаимосвязи структуры исследованных соединений с активностью показал, что наиболее эффективны в отношении вируса гриппа A/H1N1 оказались производные 2,3-дигидрохинонимаровой кислоты, что свидетельствует о высокой значимости её модификации с помощью реакции Уги для усиления ингибирующего действия.

В ходе скрининга противовирусной активности синтезированных соединений в отношении SARS-CoV-2 с использованием псевдовирусных систем (2019-nCoVpp) выявлено наиболее эффективное соединение, *N*-лактозо-1*H*-1,2,3-триазолил-амид дегидроабетиновой кислоты **129**, с EC₅₀=2.5 μ M и высоким индексом селективности (SI=47.1), что превосходит препарат сравнения амодиахин по активности (IC₅₀=3.17 μ M, SI >31.5).

¹ Изучение противовирусной активности соединений в отношении вируса гриппа проводилось в лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России (зав. лаб., к.б.н. Штро А.А.) и лаборатории экспериментальной вирусологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (зав. лаб., д.б.н. Зарубаев В.В.), в отношении SARS-CoV-2 - в лаборатории природных и биомиметических препаратов Школы фармацевтических наук Пекинского университета (PhD. Associate Professor Xiao S.).

2.7 Противоопухолевая активность дитерпеновых α -ациклокси-, α -аминарбоксамидов и бис-тетразолов. Изучение противоопухолевой активности синтезированных производных проводили в отношении 60 клеточных линий 9 типов рака (National Cancer Institute, NCI). Наибольшую активность среди синтезированных посредством МКР Уги и Пассерини дитерпеновых производных проявили соединения **31**, **56**, **57**, **78**, **79** и бис-тетразол **90**. Соединение **31** показало выраженную цитотоксичность в субмикромольных и микромольных концентрациях ($GI_{50}=0.42 \mu\text{M}$ для линии CCRF-CEM и $1-3 \mu\text{M}$ для других линий), превосходя по активности препарат сравнения 5-фторурацил. Производные малеопимаровой кислоты **78**, **79** и **90** проявили высокую эффективность ингибирования роста раковых клеток с $GI_{50}<2 \mu\text{M}$ в отношении 15, 12 и 42 клеточных линий соответственно, тогда как дипептидные производные 1 α ,4 α -дегидрохинопимаровой кислоты **56** и **57** демонстрировали умеренную селективность в отношении клеточных линий лейкемии ($SI=4.72$ и 5.49). Изучение ADMET-свойств показало, что соединения **31** и **57** обладают высокой пероральной биодоступностью и благоприятным профилем токсичности, существенно превосходя по этим параметрам доксорубин. COMPARE-анализ позволил предположить, что возможный механизм действия соединения **31** включает ферроптоз, ингибирование гликолиза и подавление активности протеасом, тогда как производные малеопимаровой кислоты **78** и **79** способны оказывать влияние на процесс сборки микротрубочек. Соединения **56**, **57** и **90** не проявили значимых корреляций с известными противоопухолевыми препаратами, что может указывать на уникальный механизм их действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения диссертационной работы разработаны эффективные методы синтеза новых производных абietenовых дитерпеноидов и пентациклических тритерпеноидов с использованием МКР реакций Манниха, Уги, Пассерини и 1,3-диполярного циклоприсоединения, получена широкая библиотека структурно разнообразных соединений. Впервые показана возможность вовлечения дитерпеновых кислот и их производных в роли различных компонентов МКР с изоцианидами. Оценка биологической активности выявила новые перспективные соединения с выраженной противоопухолевой и противовирусной эффективностью, превосходящей стандартные препараты по ряду параметров. Представленные результаты обладают теоретической значимостью для развития стратегий селективного функционального преобразования терпеновых природных соединений, а также практической ценностью для поиска новых лекарственных субстанций.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны подходы к введению аминотетильного фрагмента в положение С(2) или С(3) кольца *E* хинопимаровой кислоты и её производных, с использованием которых синтезированы новые дитерпеновые основания Манниха. Впервые в качестве *NH*-субстрата в аминотетилирование вовлекали имид метил малеопимарата с образованием замещенных по ангидриднему кольцу аминотетильных производных.

2. Исследовано участие терпеновых кислот и их производных в качестве различных компонентов МКР Уги и Пассерини, что привело к синтезу новых α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразинокарбоксамидов и замещенных тетразолов, а именно:

а) с использованием в качестве нестандартного изоэстера карбоновых кислот *N*-гидроксиимида метил малеопимарата разработан эффективный метод получения дитерпеновых α -гидразиноамидов.

б) на примере аминоимида метил малеопимарата разработан метод синтеза дитерпенового изонитрильного производного и показана эффективность его использования в реакции Уги для получения α -ациламинокарбоксамидов.

в) на основе псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги с участием аминопроизводных абитановых дитерпеноидов продемонстрирована возможность получения дизамещенных *бис*-тетразольных производных.

3. С использованием катализируемой медью (I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между дитерпеновыми алкинами и азидами сахаров синтезированы ранее неизвестные 1,2,3-триазольные гликозилированные производные дитерпеновых кислот.

4. а) Оценка *in vitro* противовирусных свойств синтезированных соединений позволила выявить α -ацил-2,6-диметилфенил-*L*-тирозиноамид 2,3-дигидрохинопимаровой кислоты с выраженной активностью в отношении вируса гриппа А H1N1 ($CC_{50}=932.1 \mu\text{M}$, $IC_{50}=4.7 \mu\text{M}$, $SI=198.3$) и *N*-лактозо-1*H*-1,2,3-триазоллил-амид дегидроабетиновой кислоты, проявивший эффективность в отношении псевдовируса SARS-CoV-2 ($EC_{50}=2.5 \mu\text{M}$, $SI=47.1$).

б) В результате исследования противоопухолевой активности *in vitro* продукты МКР Пассерини и Уги, полученные на основе 1*a*,4*a*-дегидрохинопимаровой кислоты и аминоимида метил малеопимарата, продемонстрировали высокую цитотоксичность в субмикромольных и микромольных концентрациях ($GI_{50}<2 \mu\text{M}$) в отношении различных типов раковых клеток.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Tret'yakova E.V., Ma X., Kazakova O.B., Shtro A.A., Petukhova G.D., Klabukov A.M., Dyatlov D.S., **Smirnova A.A.**, Xu H., Xiao S. Synthesis and evaluation of diterpenic Mannich bases as antiviral agents against influenza A and SARS-CoV-2 // *Phytochemistry Letters* – 2022. – Т. 51. – С. 91-96.

2. Tret'yakova E.V., Ma X., Kazakova O.B., Shtro A.A., Petukhova G.D., **Smirnova A.A.**, Xu H., Xiao S. Abietic, maleopimaric and quinopimaric dipeptide Ugi-4CR derivatives and their potency against influenza A and SARSCoV-2 // *Natural Product Research* – 2023. – Т. 37, №. 12. – С. 1954-1960.

3. **Смирнова А.А.** Синтез оснований Манниха на основе N-имида малеопимаровой кислоты / А. А. Смирнова, Е. В. Третьякова, О. Б. Казакова // *ЖОрХ*. – 2022. – Т. 58. – №. 11. – С. 1324-1238.

4. **Smirnova A.A.**, Zakirova L.M., Smirnova I.E., Tret'yakova E.V. Synthesis of Novel Diterpenic Peptides via the Ugi Reaction and Their Anticancer Activities // *Molbank*. – 2023. - Т. 2023, № 3 – M1707.

5. **Смирнова А. А.**, Третьякова Е. В. Хемоселективное аминометилирование хинопимаровой кислоты // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. – 2023. - Т. 72, №. 10. – С. 2404-2410.

6. **Smirnova A.A.**, Tret'yakova E.V., Kazakova O.B. Inhibiting the growth of cancer cells maleopimarate amidoimide bis-1H-tetrazoles synthesized via azido-Ugi reaction // *Mendeleev Communications* – 2024. – Т. 34, №4 – С. 509–510.

7. Tret'yakova E., **Smirnova A.**, Babkov D., Kazakova O. Derivatization of abietane acids by peptide-like substituents leads to submicromolar cytotoxicity at NCI-60 panel // *Molecules*. – 2024. – Т. 29, № 15 – 3532.

8. **Smirnova A.**, Tret'yakova E., Kazakova O. New cytotoxic α -aminoacylamide and bis-1,5-disubstituted tetrazole adducts from amino-diterpene molecules by Ugi reaction // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2024. – Т. 104, №3 – e14632.

9. Tret'yakova E., Hua L., **Smirnova A.**, Kazakova O., Zarubaev V., Jin H., Xu H., Xiao S. Novel Abietane Type Sugar Triazole Hybrids and Amides against SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and Influenza A // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Т. 13, №. 11. – e202400227.

10. **Smirnova A.**, Tret'yakova E., Zarubaev V. Synthesis and antiviral activity of Mannich bases of dehydroquinopimaric acid and maleopimaric acid alkyl derivatives // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2024. – Т. 60, №. 6. – P. 1051-1055.

11. **Smirnova A.A.**, Tret'yakova E.V., Kazakova O.B., Xu H., Xiao S. Novel artesunate derivatives via multicomponent reactions with anti-SARS-CoV-2 pseudovirus activity // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2025. – Т. 51, №. 6. – P. 2763-2771.

Патенты РФ:

Патент № 2841550 Российская Федерация, МПК C07J63/00 (2025.1), A61K31/56 (2025.1), A61P35/00 (2025.1), A61P35/02 (2025.1). α -Ациламинокарбоксамиды 1a,4a-дегидрохинопимаровой кислоты, способ получения и цитотоксические свойства: № 2024117747 : заявл. 27.06.2024 : опубл. 09.06.2025 / И. Е. Смирнова, Е. В. Третьякова, А. А. Смирнова, Л. М. Закирова ; заявитель и патентообладатель УФИЦ РАН. - 11 с. : ил. – Текст : непосредственный.

11 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций