

Растительные метаболиты флоры Сибири. Химические превращения и возможности практического использования

Э.Э.Шульц, В.А.Ралдугин, К.П.Волчо, Н.Ф.Салахутдинов, Г.А.Толстиков

Новосибирский институт органической химии имени Н.Н.Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук

630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9, факс (383)330–9752

Обобщены результаты исследований некоторых терпеноидов, алкалоидов и фенольных производных, выделенных из растений Сибири. Представлены структуры соединений и рассмотрены химические превращения доступных терпеноидов и алкалоидов. Приведены примеры практического применения природных и модифицированных веществ.

Библиография — 131 ссылка.

Оглавление

I. Введение	707
II. Результаты ресурсоведческих и структурно-аналитических исследований	708
III. Химические превращения терпеноидов и алкалоидов	710
IV. Практическое применение природных веществ и их производных	719

I. Введение

Природные вещества растительного происхождения — вторичные метаболиты растений — представляют интерес как с научной, так и с практической точек зрения. Фундаментальной основой ресурсоведческих работ являются таксономические исследования, определение химического состава растений и установление структуры компонентов. Выделен-

ные из растений соединения часто представляют собой новые классы веществ, что способствует развитию новых областей органической химии. В то же время многие растительные метаболиты и продукты их превращений обладают практически полезными свойствами, в первую очередь разнообразной биологической активностью.

В настоящее время собран огромный массив данных по растениям как источникам ценных веществ, многие из которых могут легко производиться в диктуемом потребностями количестве. Разработка наиболее оптимальных методов выделения природных компонентов в индивидуальном виде способствует созданию на их основе новых препаратов медицинского и сельскохозяйственного назначения.

Растительные метаболиты сами могут быть действующими веществами лекарственных препаратов. Например, в восточной медицине издавна использовалась камфора, которую в средние века в Европе рекомендовали как ингаляционное средство во время эпидемий чумы. В XIX веке в медицинскую практику были введены такие индивидуальные природные соединения, как хинин, морфин, строфантин и др. В 1950-х годах для терапии злокачественных опухолей стали применять препараты на основе алкалоидов винбластин и винкристина.

Однако в последнее время поиск биологически активных соединений связан главным образом с модифицированием уже известных растительных метаболитов. Такие химические превращения ставят своей целью либо усиление базовой активности вещества нативной структуры, либо получение на его основе препаратов с другими видами активности.

В течение длительного времени в Новосибирском Институте органической химии СО РАН им. Н.Н.Ворожцова ведутся исследования по изучению химического состава лесных древесных и ландшафтных растений Сибири и Алтая. Ресурсоведческие и структурно-аналитические исследования проводят с позиций выявления растений — продуцентов ценных метаболитов. Сюда же примыкают разработки новых технологичных методов переработки растительного сырья с целью получения в индивидуальном виде веществ,

Э.Э.Шульц. Доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН.

Телефон: (383)330–8533, e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: органический синтез, металлокомплексный катализ, реакции циклоприсоединения, химия природных соединений, медицинская химия.

В.А.Ралдугин. Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории терпеновых соединений того же института. Телефон: (383)330–8533, e-mail: raldugin@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: химия природных соединений, структура и свойства терпеноидов.

К.П.Волчо. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник того же института. Телефон: (383)330–8870, e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: химия природных соединений, асимметрический катализ, медицинская химия.

Н.Ф.Салахутдинов. Доктор химических наук, заведующий отделом химии природных и биологически активных соединений того же института. Телефон: (383)330–9733, e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: химия природных соединений, медицинская химия, асимметрический синтез.

Г.А.Толстиков. Академик, советник РАН. Телефон: (383)330–4980, e-mail: gtolstik@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: химия природных соединений, тонкий органический синтез биологически активных соединений, металлокомплексный катализ в органической химии, элементоорганическая химия.

Дата поступления 10 апреля 2007 г.

уже применяющихся на практике либо представляющих интерес для химического дизайна новых структур с новыми свойствами. С использованием всего арсенала современных физико-химических методов осуществляется определение структуры выделенных соединений. В последние два десятилетия работы в институте ведутся в соответствии с программой исследований, с одной стороны, направленных на получение фундаментальных данных о реакционной способности трех важных классов растительных метаболитов — терпеноидов, алкалоидов и фенольных соединений, с другой — четко ориентированных на поиск биологически активных производных этих классов соединений. Конечной целью таких работ является разработка новых лекарственных препаратов и экологически безопасных средств защиты растений.

В данном обзоре представлены наиболее значимые результаты, полученные при исследовании вторичных метаболитов растений Сибири.

II. Результаты ресурсоведческих и структурно-аналитических исследований

В 1960-х гг. по инициативе основателя института Н.Н.Воржцова в НИОХ СО РАН была создана лаборатория лесохимии. Уже в течение первых 20 лет под руководством В.А.Пентеговой был выполнен огромный объем исследований хвойных растений Сибири и Дальнего Востока (сосны, кедр, пихты и др.) — уникальных источников терпеновых соединений. Был установлен химический состав живиц, скипидаров и экстрактов нескольких видов хвойных деревьев, включающих моно-, сескви- и дитерпеноиды. Эти работы, обобщенные в монографии¹, по праву вошли в золотой фонд отечественного и мирового ресурсоведения и стали основой целого направления, которое продолжает интенсивно развиваться и в настоящее время.

Сибирским растениям — источникам ди- и тритерпеноидов — уделяется особое внимание. Об интересе к этим соединениям как химиков, так и фармакологов свидетельствуют, например, публикации^{2–7}. Кроме терпеноидов, объектами исследований сотрудников НИОХ СО РАН стали компоненты некоторых ландшафтных растений — легкодоступные алкалоиды и фенольные метаболиты. Ресурсоведческие и структурно-аналитические исследования флоры Сибири включали поиск источников перспективных растительных метаболитов, изучение изменчивости состава компонентов в зависимости от вида растений, идентификацию и установление точной структуры индивидуальных веществ, а также разработку оптимальных методов их выделения. В результате этих работ в НИОХ СО РАН был создан банк данных, куда вошли метаболиты, главными особенностями которых являются:

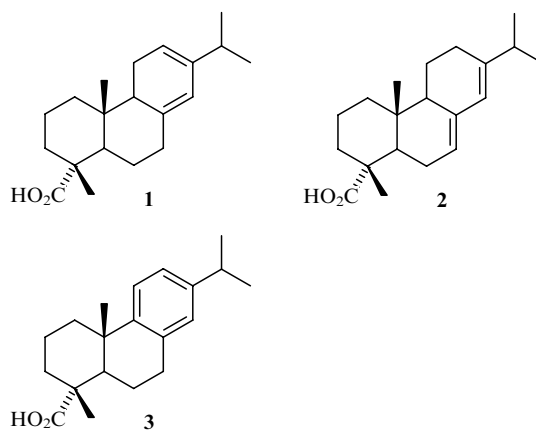
- доступность растительного источника;
- технологичность методов выделения;
- химическая структура, открывающая широкие возможности для синтетической модификации;
- наличие прогнозируемой биологической активности.

Ниже рассмотрены примеры соединений, методики выделения которых из растений Сибири достаточно хорошо разработаны и которые представляют интерес для проведения дальнейших исследований.

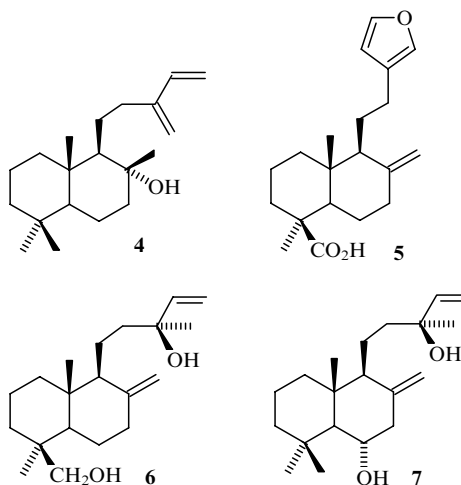
1. Дитерпеноиды

Наиболее доступными трициклическими дитерпеноидами, безусловно, являются левопимаровая (1) и абиетиновая (2) кислоты, а также их производное — дегидроабиетиновая кислота (3). Извлекаемые из живицы сосны и канифоли, эти соединения привлекают внимание в качестве объектов для

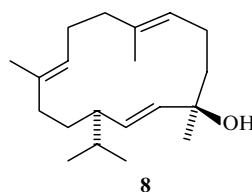
направленных химических превращений, а также для фармакологических исследований.⁸



Один из основных компонентов экстрактивных веществ хвой сосны — лабдановый дитерпеноид изобабениол (4). Лабданоиды, содержащие сопряженную диеновую систему в боковой цепи, интересны как исходные соединения для синтеза душистых веществ⁹ и фармакологических препаратов.¹⁰ Физиологическую активность проявляет и другой лабданоид — ламбертиановая кислота (5),^{11,12} легко выделяемая из живицы и хвой кедр. Из живиц лиственницы сибирской и Гмелина могут быть получены лабданоиды эпиторулозол (6) и лариксол (7).

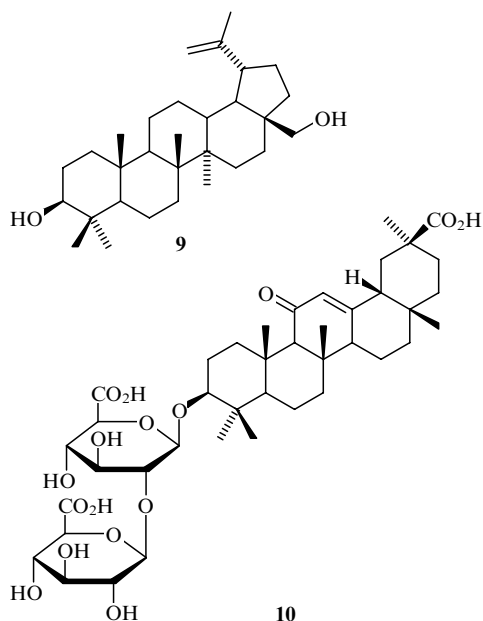


Среди моноциклических дитерпеноидов, выделенных из живицы кедр сибирского, заслуживает внимания макроциклический цембраноид изоцемброл (8) — структурный аналог метаболитов морских организмов, обладающих высокой противоопухолевой активностью.¹³

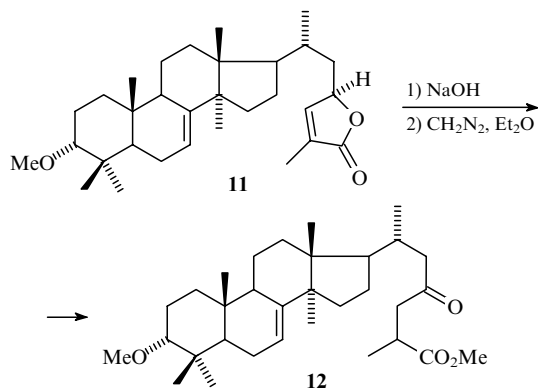


2. Тритерпеноиды

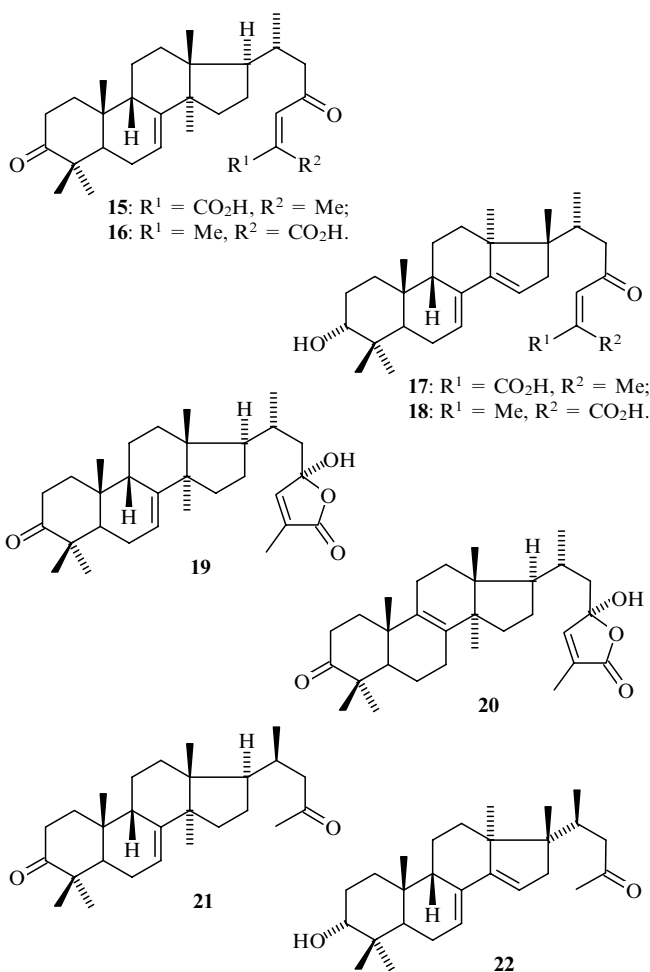
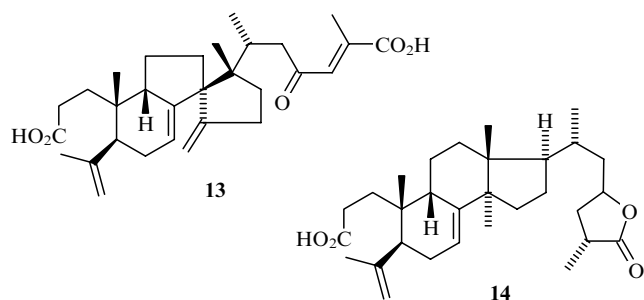
В ряду тритерпеновых соединений по доступности и потенциалу для медицинского применения абсолютными лидерами являются бетулин (9), выделенный из коры березы,^{5,14} и гликозид олеананового типа — глицирризиновая кислота (10), метаболит солодок.⁶



Особенностью физиологии пихт (род *Abies*) является продуцирование ими тритерпеноидов с модифицированным ланостановым углеродным скелетом, что отличает эти растения от сосен, елей и лиственниц, представляющих то же самое ботаническое семейство. Один из таких тритерпеноидов — абислактон (**11**), — содержащийся в коре многих видов пихт, легко выделяется из экстрактов растительного сырья кристаллизацией.^{15, 16} Особый интерес представляет также полученное из него производное **12**, проявляющее противоопухолевое действие.¹⁷



Обнаружено,^{18–31} что сибирская пихта *Abies sibirica* Ledeb. продуцирует ряд тритерпеноидов **13–22**, отличающихся структурным разнообразием. Эти соединения способны воздействовать на иммунный статус сельскохозяйственных растений, повышая их устойчивость к грибковым заболеваниям.

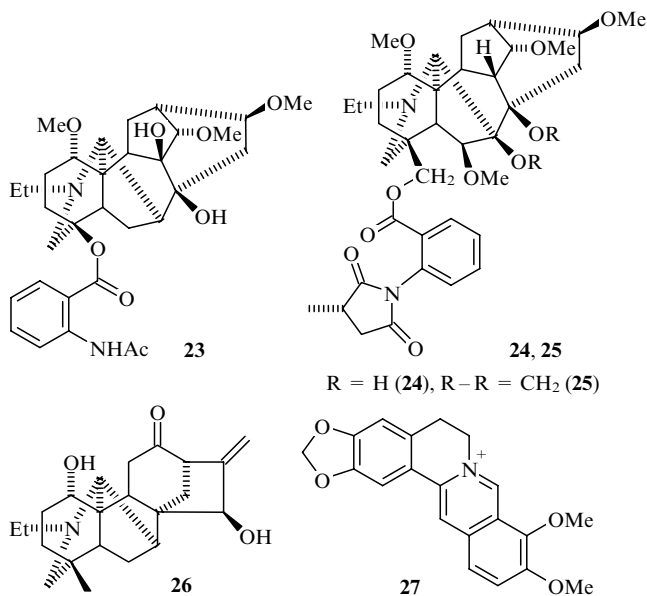


3. Растительные алкалоиды

Классические работы школы академика С.Ю.Юнусова (Узбекистан) по алкалоидам явились образцом плодотворного сочетания ресурсоведческих, таксономических, структурно-аналитических и технологических исследований, обусловивших прогресс медицинской химии и химико-фармацевтической промышленности. Несмотря на то что эти работы выполнены преимущественно на растительном материале Средней Азии (см., например, обзор³²), они сыграли важную роль при изучении алкалоидсодержащей флоры России.

Первые результаты изучения химии, технологии выделения и фармакологии алкалоидов растений Сибири и Алтая, проведенных в НИОХ СО РАН, убедительно продемонстрировали, что в основу успешного развития этого научного направления могут быть положены методы и подходы узбекской школы. Западная Сибирь и Горный Алтай богаты растениями — источниками алкалоидов, — многие из которых произрастают и в горных районах Средней Азии.

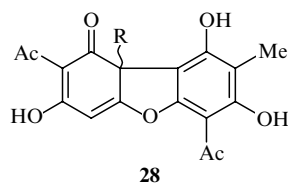
К настоящему времени в результате экспедиционных и технологических работ стали доступными для широких исследований такие алкалоиды, как лаптаконитин (**23**), метиллаконитин (**24**), элатин (**25**), зонгорин (**26**) и берберин (**27**).^{33–35} Например, в опытном цехе НИОХ СО РАН освоено производство лаптаконитина (**23**) в объеме нескольких десятков килограммов в год.



Лаппаконитин (**23**), получаемый из аконита северного (*Aconitum septentrionale* Koelle), — действующее вещество антиаритмического препарата аллапинин.³⁶ Из живокости различных родов — *Delphinium retropilosum* Sambuk³⁴ и *Delphinium elatum* L (см.³³) — выделяют алкалоиды **24** и **25** соответственно. Эти соединения являются агонистами нейрональных ацетилхолиновых рецепторов (*N*-AChRs),³⁷ первое показывает также инсектицидную активность.³⁸ Противоаритмическая активность зонгорина (**26**), продуцируемого аконитом бороатым (*Aconitum barbatum* Pers.),³⁵ обнаружена узбекскими исследователями еще в 1970-х гг.,³⁹ а выделенный из барбариса сибирского (*Berberis sibirica* Pall.) берберин (**27**) известен как желчегонное средство и анти-маларийный агент.⁴⁰

4. Фенольные соединения

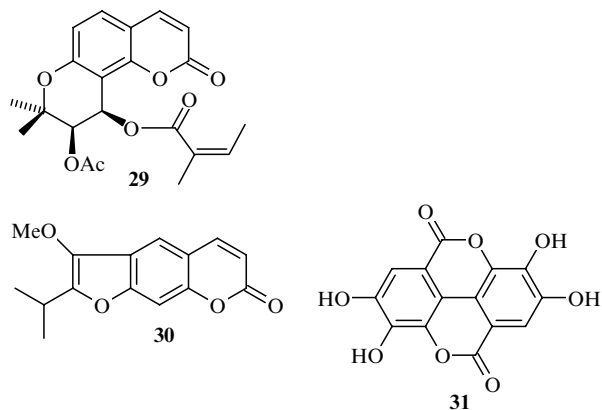
Растительные метаболиты фенольного ряда являются одним из важнейших классов природных биорегуляторов, способных благотворно воздействовать на жизненные функции организма.^{41–43} Многие такие соединения препятствуют процессам образования злокачественных опухолей, обладают противовирусным (в том числе анти-ВИЧ) и противотуберкулезным действием. Фенольные метаболиты флоры Сибири отличаются широким разнообразием структурных типов и большим сырьевым потенциалом. Согласно данным исследователей Иркутского института химии СО РАН,⁴⁴ только из отходов переработки лиственницы можно получать в промышленных масштабах фенольные метаболиты, использующиеся как основа для биологически активных добавок. В результате работ, выполненных в НИОХ СО РАН в последние годы, стали доступными объектами многие метаболиты фенольного ряда.^{45,46} В первую очередь следует назвать (+)- и (–)-усниновые кислоты (**28**), выделяемые из лишайников.



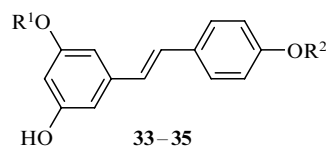
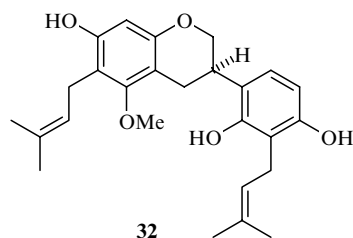
R = β -Me ((+)-**28**), α -Me ((–)-**28**).

К соединениям фенольного ряда относятся также внутренин эфире фенолов — линейные и ангулярные кумарины.

Некоторыми растениями семейства зонтичных продуцируются (+)-птериксин (**29**)⁴⁵ и пецеданин (**30**),⁴⁶ а миркарией даурской — эллаговая кислота (**31**). Последняя является мощным ингибитором протеинкиназы.⁴⁷



Из корня солодки выделяют ликорицидин (**32**), обладающий противовоспалительной и противоопухолевой активностью,⁴⁸ а из коры кедр легко извлекаются резвератрол (**33**), пиностилбен (**34**) и их гликозидные производные — резвератролозид (**35a**) и пиностилбенозид (**35b**).⁴⁹ Терапевтическое действие стильбенов **33–35** подробно рассмотрено в обзоре⁵⁰.



R¹ = R² = H (**33**), Me (**34**); R² = Glc: R¹ = H (**35a**), Me (**35b**).

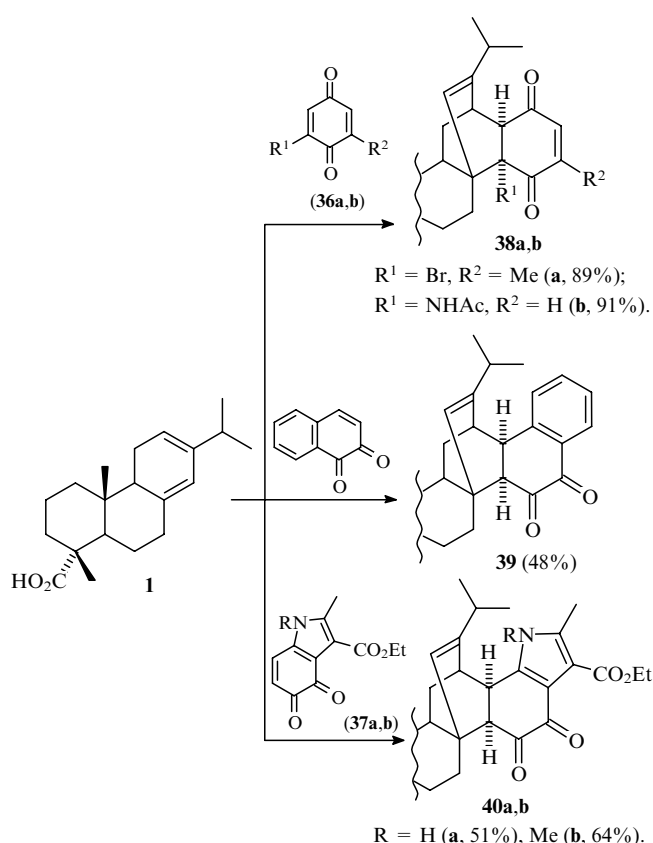
Все указанные фенольные метаболиты рассматриваются в качестве перспективных объектов для дальнейшей модификации.

III. Химические превращения терпеноидов и алкалоидов

1. Реакции диенового (ретро-диенового) синтеза

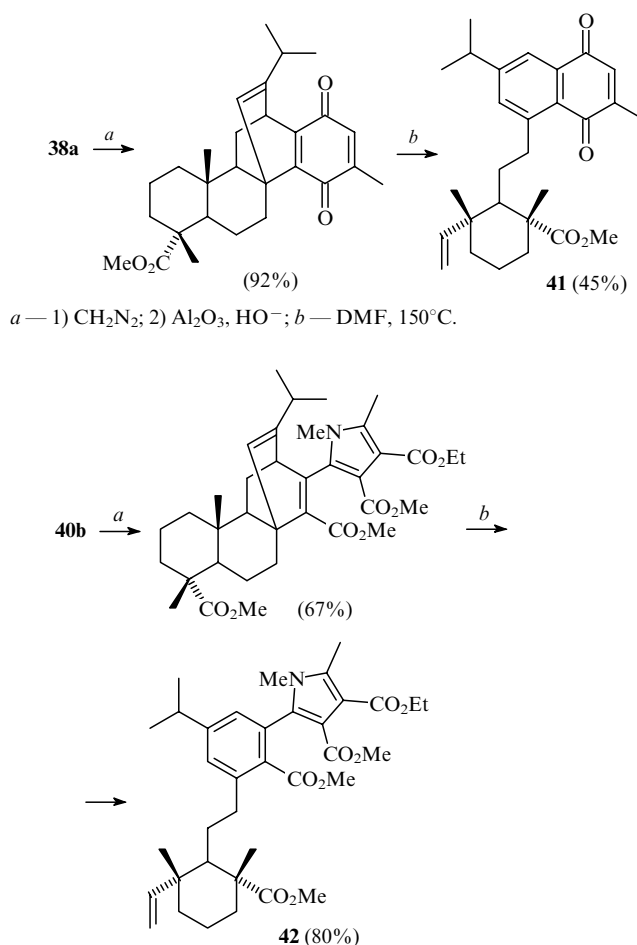
Благодаря своей доступности левопимаровая кислота (**1**) стала одним из объектов синтетических исследований. Данный дитерпеноид имеет систему двух сопряженных двойных связей и легко вступает в реакции с активированными олефинами.⁵¹ (Отметим, что для производства аддуктов диенового синтеза можно использовать живицу сосны, содержащую до 20% левопимаровой кислоты). Реакция соединения **1** с диенофилами хинонового типа проходит легко и с высокими выходами приводит к аддуктам уникального строения.^{52, 53} На примере левопимаровой кислоты было изучено влияние строения диенофилов на селективность [4+2]-циклоприсоединения. Установлено, что 2,6-дизамещенные бензохиноны **36a,b**, 1,2-нафтохинон, а также индолохиноны **37a,b** присоединяются к диену **1** региоспецифично. Регионаправ-

Схема 1



ленность циклоприсоединения несимметричных бензохинонов **36a,b** может быть объяснена наличием в их молекуле электронодонорных заместителей (NHAc, Br), которые способствуют образованию водородной связи между карбоксильной группой и карбонильным атомом кислорода хинона в положении 1. Кроме того, стабилизацию указанного переходного состояния вызывает и экранирующий эффект изопропильной группы. Производные левопимаровой кислоты **38–40** могут представлять интерес в качестве исходных соединений для синтеза фармакологически ценных препаратов (схема 1).

Особый интерес представляет способность образующихся аддуктов — бициклооктадиенов — претерпевать ретро-диеновое расщепление. Эта реакция открывает перспективы для синтеза производных, например 1,4-нафтохинона (**41**) и пиррола (**42**), содержащих концевую винильную группу.⁵³

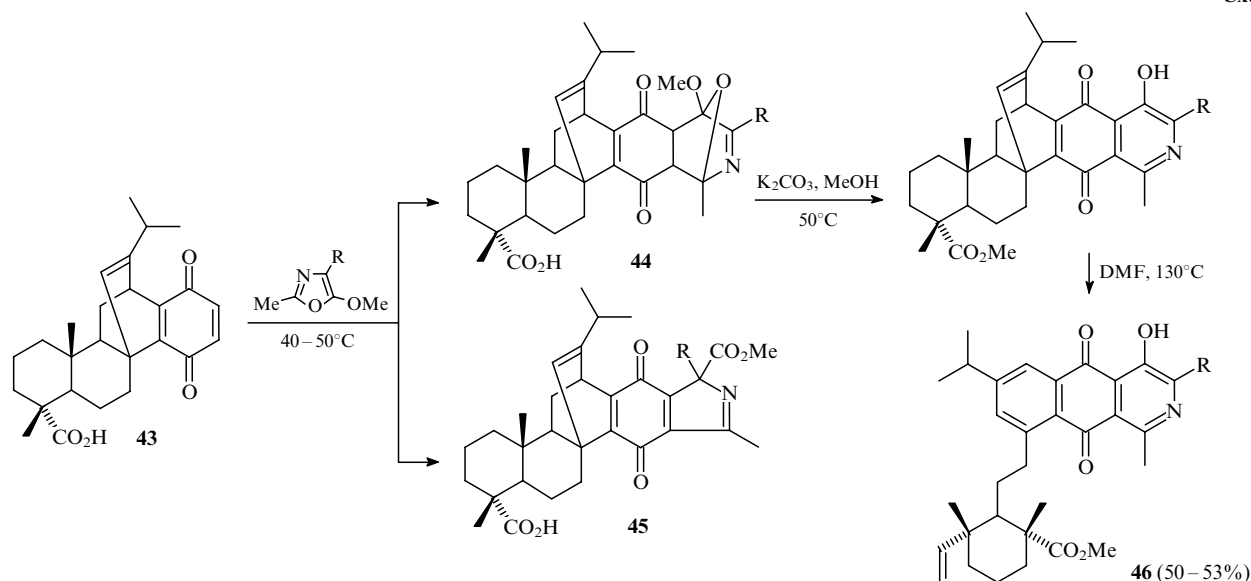


a — 1) CH_2N_2 ; 2) $\text{Al}_2\text{O}_3, \text{HO}^-$; b — DMF, 150°C .

a — 1) $\text{H}_2\text{O}_2, \text{HO}^-$, 50°C ; 2) CH_2N_2 ; b — 260°C .

Высокоактивным диенофилом оказалась хинопимаровая кислота (**43**), легко реагирующая с бутадиенами (силилкси-

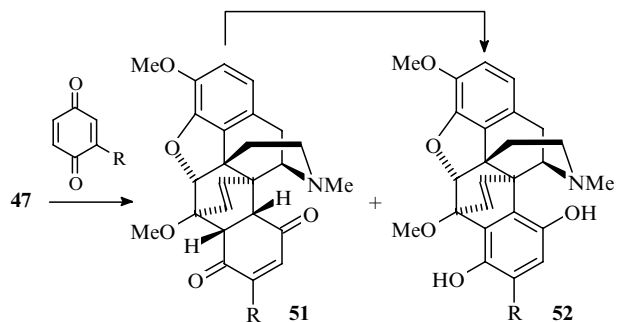
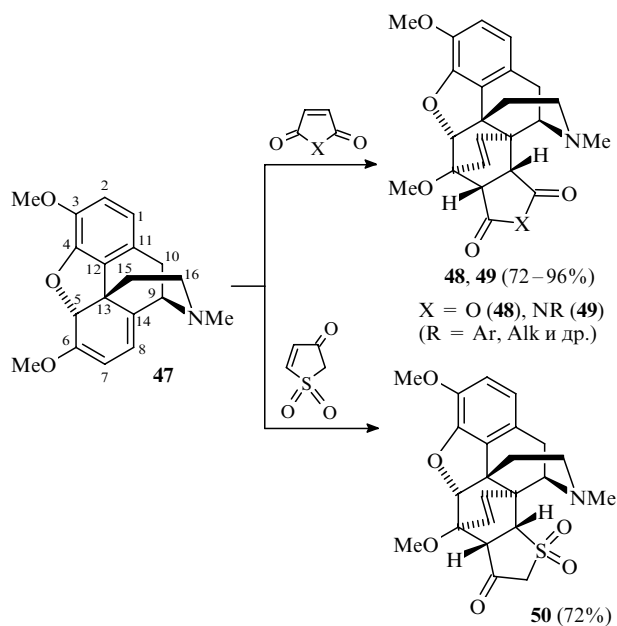
Схема 2



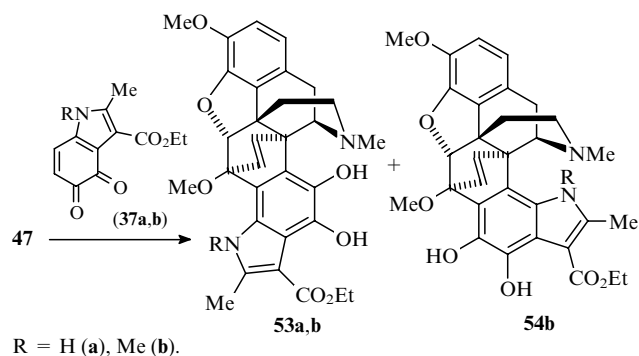
$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$.

и серосодержащими) и их азааналогами.⁵⁴ Например, при взаимодействии кислоты **43** с 5-алкоксиоксазолами (реагентами Кондратьевой) получают два соединения — аддукт Дильса–Альдера **44** и продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения **45**.⁵⁵ В последнем случае диполь образуется, по-видимому, при термическом распаде 5-алкоксиоксазола. Результат реакции хинопимаровой кислоты (**43**) с алкоксиоксазолами зависит от природы растворителя. В уксусной кислоте основными продуктами являются соединения **44** (выходы 58–67%). При проведении реакции в смеси AcOH–MeCN наряду с аддуктом **44** (выходы 40–42%) образуются производные изоиндола **45** (выходы 25–35%). Дальнейшие превращения соединения **44** приводят к терпенилазантрахинонам **46** (схема 2).

Изучено⁵⁶ поведение в реакции диенового синтеза алкалоида морфинанового типа — тебаина (**47**). Синтезирована новая группа производных тебаина — соединения **48–54**, содержащие дополнительные карбо- и гетероциклические фрагменты.^{57–63} В качестве диенофилов были использованы имиды и ангидрид малеиновой кислоты, 2,3-дигидрофен-3-он-1,1-диоксид, замещенные бензохиноны (или соответствующие гидрохиноны в присутствии Ag₂O) и индолохиноны **37a,b**. Реакция циклоприсоединения тебаина (**47**) к циклическим диенофилам приводит к образованию аннелированных производных 6 α ,14 α -этноизоморфинанов, причем в случае несимметричных диенофилов процесс происходит региоселективно.



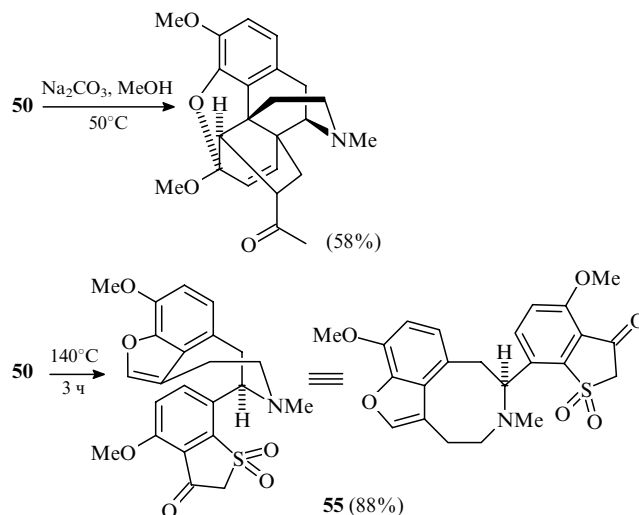
R = NHAc, SCH₂X (X = CH₂OH, CO₂H, CO₂Me, CH(NH₂)CH₂OH).



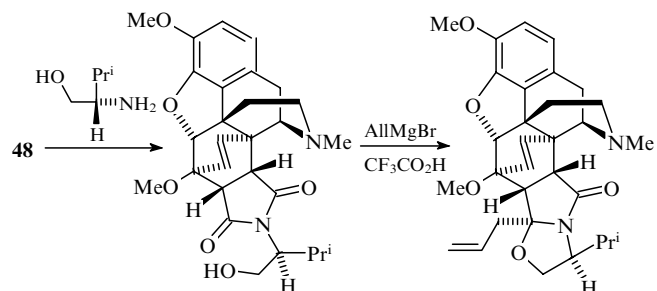
Взаимодействие тебаина (**47**) с замещенными бензохинонами (водный диоксан, 20°C) или с системой гидрохинон–оксид серебра (MeOH, 20°C) приводит к аддуктам **51** и аннелированным гидрохинонам **52** (выходы 75–90%). Соотношение продуктов варьирует в интервале от 1:8 до 1:10. Соединения **51** легко изомеризуются в гидрохиноновые производные **52** под действием щелочного оксида алюминия в CH₂Cl₂ (выходы 92–98%).

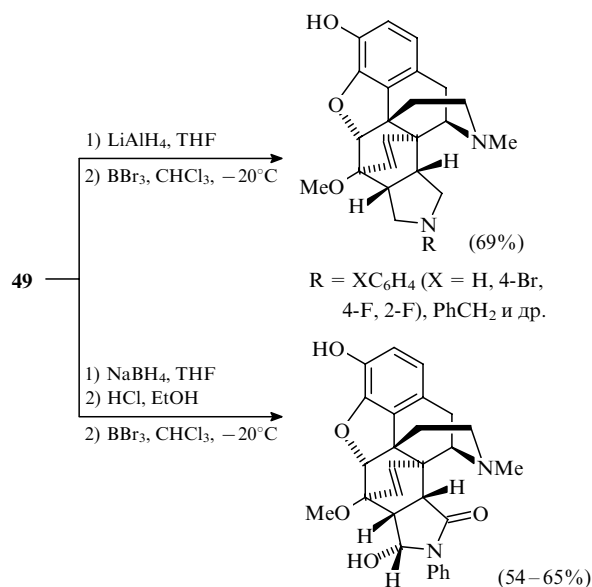
Индолохинон **37a** присоединяется к тебаину (**47**) в водном диоксане с одновременной ароматизацией до дигидропроизводного **53a** (выход 62%). Регионаправленность реакции, вероятно, связана со стабилизацией переходного состояния за счет взаимодействия NH-группы пиррольного фрагмента с метоксигруппой в положении 6. При реакции *N*-метилиндолохинона **37b** с диеном **47** продукты **53b** и **54b** образуются в соотношении 3:2 (общий выход 75%).

Аддукт тебаина **50** склонен к скелетным перегруппировкам с элиминированием SO₂.^{57, 60, 61, 64} Механизм этой реакции приведен в работе⁵⁷. При ретро-диеновом расщеплении соединения **50** образуется производное фуробензаоцина **55**.^{58, 61, 64}

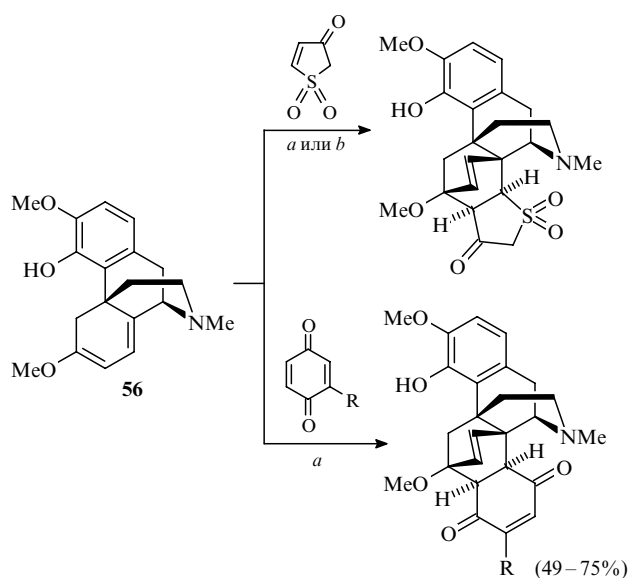


Ниже представлены некоторые превращения^{62, 63} аддуктов **48, 49**, позволившие получить из природных алкалоидов орипавины — перспективные психотропные агенты.^{61, 63}





В реакцию с некоторыми диенофилами вводили и морфинандиен **56**. На примерах реакций Дильса–Альдера диенов **47** и **56** были изучены факторы, влияющие на регио- и стереоселективность этих процессов. Оказалось, что при введении в реакцию морфинандиена **56**, не содержащего дигидрофуранового фрагмента, изменяется стерическая направленность циклоприсоединения. В результате образуются продукты, имеющие строение 6 β ,14 β -этенорморфина.^{59, 64}



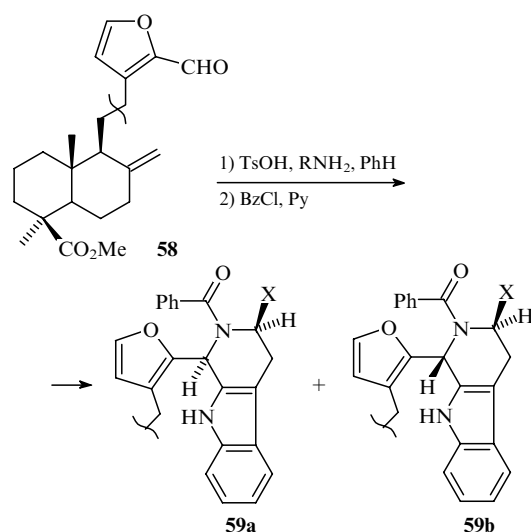
a — водн. диоксан; b — Al_2O_3 , CH_2Cl_2 , 20°C .

R = NHAc, SCH_2X ($\text{X} = \text{CH}_2\text{OH}$, CO_2H , CO_2Me , $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$).

2. Использование дитерпеноидов в синтезе алкалоидоподобных соединений

Для синтеза алкалоидоподобных соединений пригодны структуры, которые легко превращаются в азотсодержащие гетероциклы. В этом качестве можно использовать некоторые дитерпеноиды, например метиловый эфир ламбертиановой кислоты (**57**) и аналогичные производные.

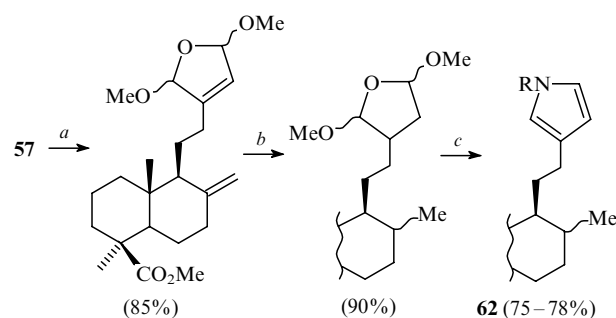
Так, реакцией Пикте–Шпенглера из метил-16-формил-ламбертианата (**58**) были получены терпенокарболины **59a,b**.⁶⁵



RNH_2 — триптамин, $\text{X} = \text{H}$; RNH_2 — L-триптофан, $\text{X} = \text{CO}_2\text{H}$.

Подбором селективных окислителей, затрагивающих различные фрагменты ламбертиановой кислоты (**5**), удалось получить ряд кислородсодержащих производных, которые стали объектами дальнейших структурных трансформаций. Например, окислением метилового эфира ламбертиановой кислоты (**57**) и последующим аминотетилированием с участием фуранового кольца синтезированы N-гетероциклы **60**, **61** (схема 3).^{66, 67}

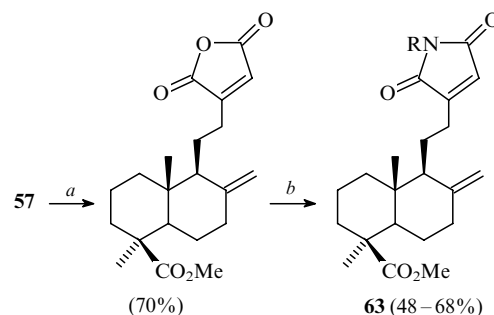
Синтез пирролилладаноидов **62** и **63** из соединения **5** описан в статьях^{68, 69}. На первой стадии ламбертиановую кислоту (**5**) действием диметилсульфата в этаноле переводят в метиловый эфир **57**, который далее окисляют с помощью различных реагентов. Отметим, что соединение **62** выделено в виде смеси эпимеров по атому C(8) (соотношение 1 : 1).



a — PhSO_2NHCl , MeOH, $0-5^\circ\text{C}$; b — $\text{H}_2/\text{Ni-Ra}$, MeOH, 20°C ;

c — RNH_2 , AcOH, H_2O , 90°C , 15 мин.

R = Me, Et, cyclo-Pr, Bn.

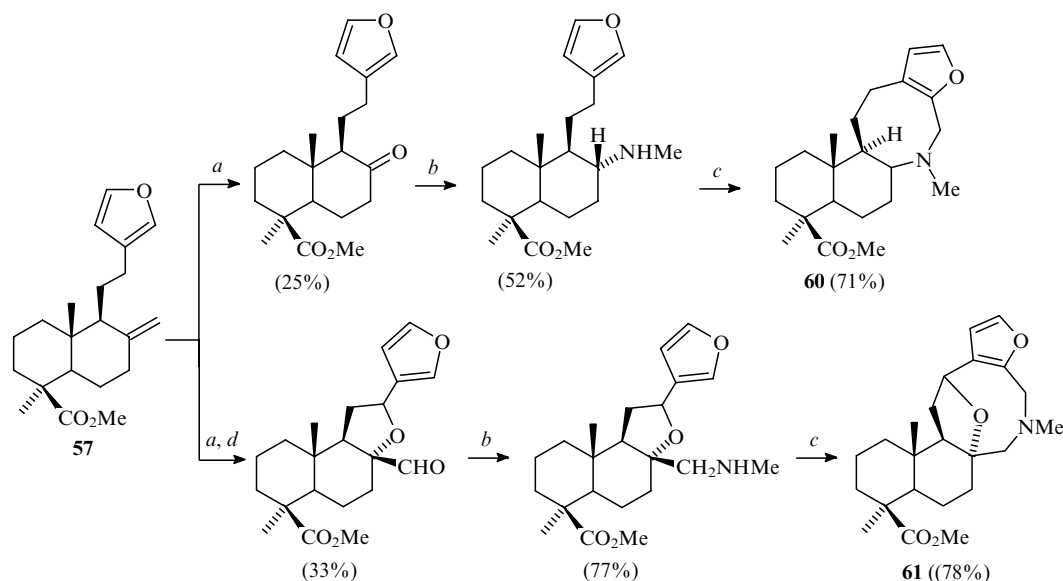


a — CrO_3 , H_2SO_4 , Me_2CO , $0-20^\circ\text{C}$; b — RNH_2 , AcOH, 100°C , 5–8 ч.

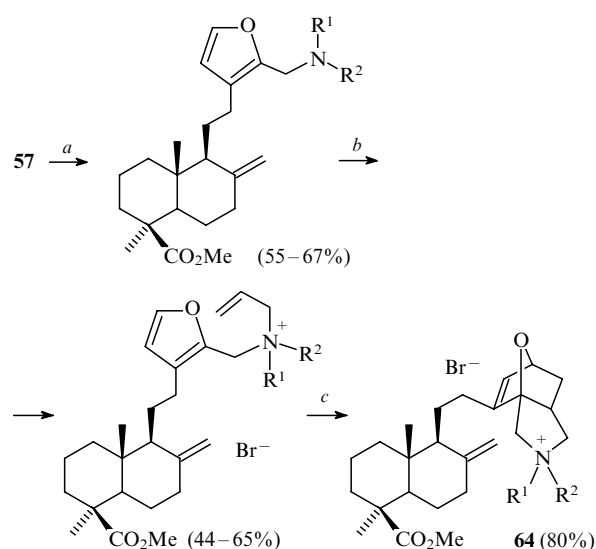
R = Bn, $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-4}$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{Et}$, $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$.

Разработаны^{70, 71} схемы получения из ламбертиановой кислоты лабдановых производных **64** и **65**, содержащих трициклический азотсодержащий фрагмент.

Схема 3

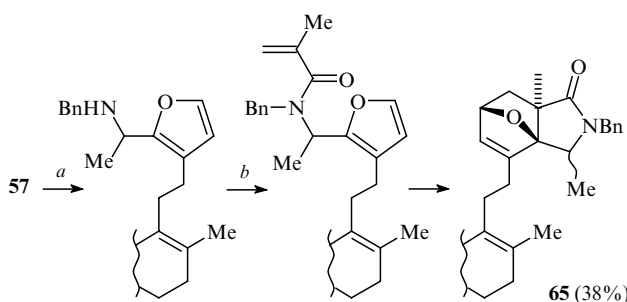


a — KMnO_4 – MgSO_4 , PhH, H_2O , Bu_4NBr , 50°C ; *b* — 1) MeNH_2 , MeOH ; 2) NaBH_4 ; *c* — $(\text{CH}_2\text{O})_n$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, PhH, 80°C ; *d* — PCC , CH_2Cl_2 , 20°C ; PCC — пиридинхлорхромат.



a — $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CH}_2$ или *N*-бис(пиперидино)метан, AcCl , CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$; *b* — AlBr_3 , PhH, KOH , K_2CO_3 , Me_3BnCl , 80°C ; *c* — PhH, 80°C . $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$; $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$.

Если при алкилировании аминопроизводного (стадия *b*) в качестве растворителя использовать ацетонитрил, то соль не выделяется, а сразу образуются продукты **64** (выходы 54–58%). Все стадии синтеза соединения **65** проходят с хорошими выходами (68–84%), причем последняя — гетероциклизация — осуществляется самопроизвольно.

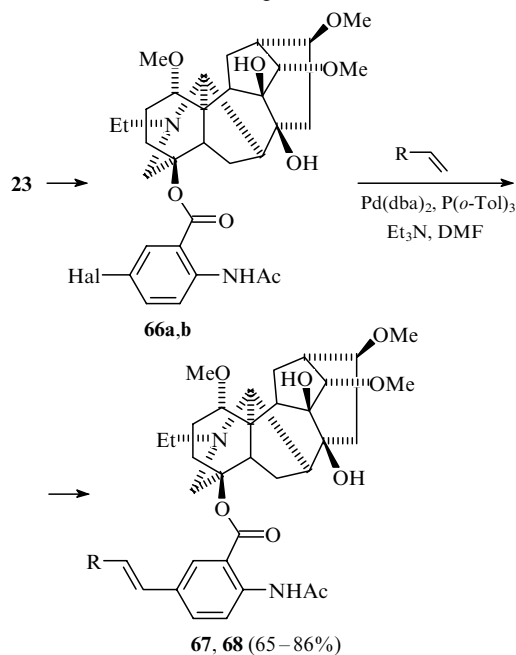


a — 1) TsOH , PhH, 80°C ; 2) $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, Ac_2O , 20°C ; 3) BnNH_2 , NaBH_4 , $(\text{Pr}^i\text{O})_4\text{Ti}$, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$; *b* — Et_3N , CHCl_3 .

3. Реакции с применением металлокомплексного катализа

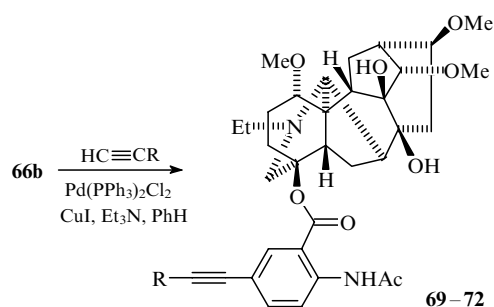
В НИОХ СО РАН реализуется программа по синтетическим трансформациям некоторых доступных алкалоидов.^{72–79} Одно из направлений этой программы связано с применением металлокомплексного катализа.

Например, успешно проведена модификация ароматического фрагмента лапаконитина (**23**) с помощью реакций кросс-сочетания.^{80,81} Разработаны также методы бромирования и иодирования лапаконитина, позволившие получить соответствующие 5'-галогенпроизводные **66a,b**. Конденсацией указанных галогенидов с этилакрилатом или 5-винил-2-метилпиридином в условиях реакции Хека впервые получены производные лапаконитина **67**, **68**, которые содержат алкеновые заместители, сопряженные с бензольным кольцом.



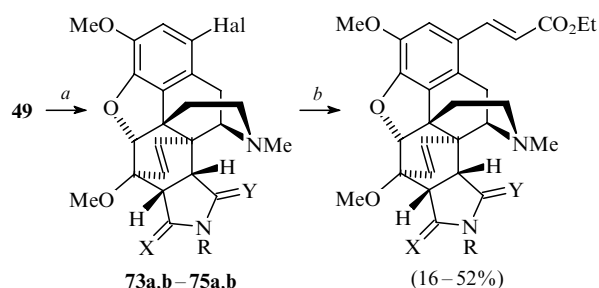
Hal = Br (**66a**), I (**66b**); R = EtO_2C (**67**), Me – $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ – (**68**); dba — дибензиденацетон.

При конденсации 5'-иодлаппаконитина **66b** с терминальными ацетиленами — проп-2-ин-1-олом, 2-метилбут-3-ин-2-олом, фенилацетиленом и 5-этинилпиримидином — в условиях реакции Соногаширы образуются производные лаппаконитина **69–72** с алкинильным фрагментом.



R = CH₂OH (**69**), CM₂OH (**70**), Ph (**71**),  (**72**).

Галогенпроизводные *эндо*-этенотетрагидртебаина (**73a,b–75a,b**) и дигидртебаингидрохинона (**76a,b**) также реагируют с различными олефинами при катализе палладиевыми комплексами.^{82,83} С использованием этой методологии синтезирован ряд C(1)-замещенных производных тебаина. В условиях реакции Хека с этилакрилатом сукцинимидоаннелированные 1-идтетрагидртебаины **73b** проявляют более высокую активность, чем пирролидиновые производные **74b**, — процессы с их участием протекают в более мягких условиях и с большими выходами.



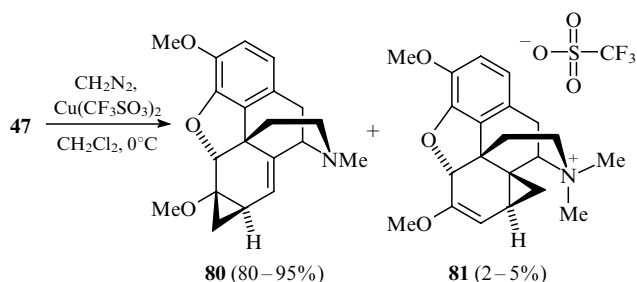
a — Br₂ (или ICl), HCO₂H; b — CH₂=CHCO₂Et, Pd(OAc)₂, P(*o*-Tol)₃, Et₃N, DMF.

X = Y = O (**73**); X = Y = H₂ (**74**); X = , Y = O (**75**);

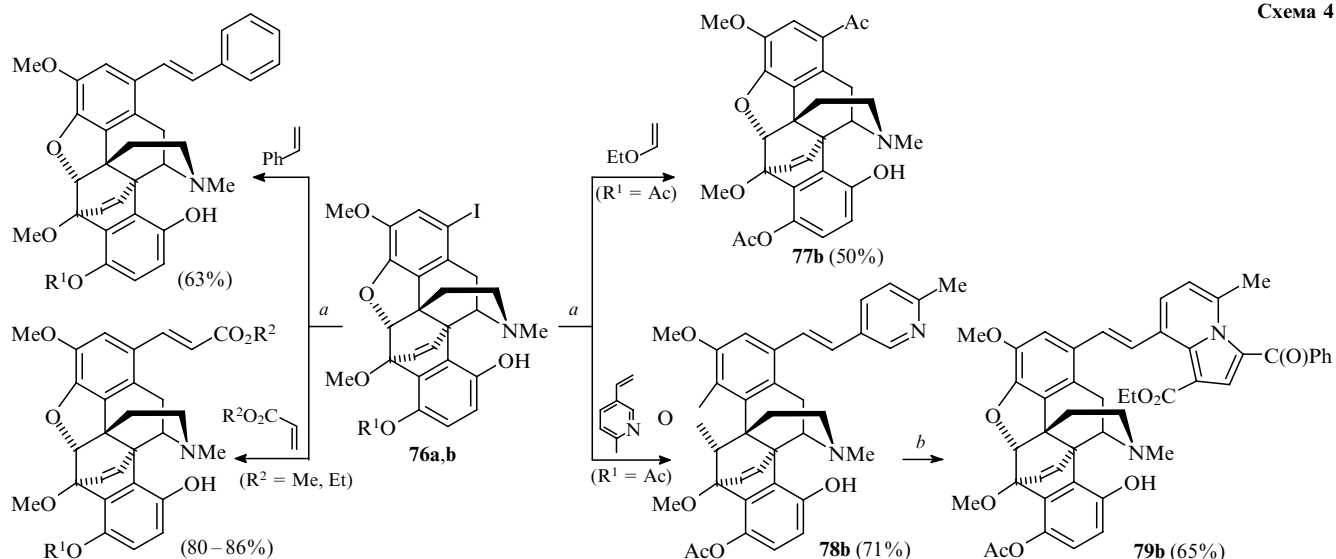
Hal = Br (**a**), I (**b**); R = H, Me, Ph, 4-BrC₆H₄.

Исследовано влияние структуры олефина (акрилатов, 5-винил-2-метилпиридина, стирола, алкилвиниловых эфиров) на выход 1-этинилзамещенных дигидртебаингидрохинонов. Оказалось, что реакция 7,8-(1-ацетокси-4-гидроксibenzo)-1-иод-6,14-*эндо*-этенодигидртебаина (**76b**) с винилэтиловым эфиром приводит к продукту арилирования по α-положению этилвинилового эфира, но при обработке реакционной смеси в результате гидролиза образуется 1-ацетил-7,8-(1-ацетокси-4-гидроксibenzo)-6,14-*эндо*-этенодигидртебаин (**77b**). 1-[(*E*)-Пиридинилэтинил]дигидртебаингидрохинон **78b** был использован в синтезе гибридных структур **79b**, включающих фрагменты алкалоидов индолизинового и изохинолинового типов (схема 4).

Модификация структуры тебаина (**47**) и его 7,8-аннелированных производных (например, соединений **49** и **52**) с использованием металлоорганических соединений позволила синтезировать новые производные морфина, содержащие заместители в положениях C(8) и C(1). Так, тебаин присоединяет диазометан в присутствии трифлата меди (0.02–0.04 моль) с образованием 6β,7β-метил-6,7-дигидртебаина (**80**) — продукта присоединения карбена по связи C(6)–C(7). Выделен также побочный продукт реакции — трифторметансульфонат *N,N*-диметил-*N*-нор-8β,14β-метил-8,14-дигидртебаина (**81**), — образующийся в результате присоединения двух молекул диазометана — по связи C(8)–C(14) и третичному атому азота. Строение соединения **81** установлено на основании спектральных данных и подтверждено методом PCA.^{84,85}

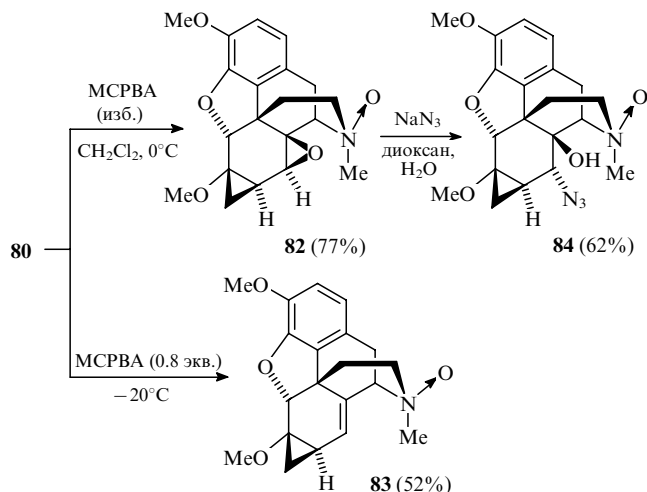


Нами исследована возможность получения 8α-замещенных производных 14β-гидрокси-6β,7β-метилдигидрокодеина. Например, окисление соединения **80** избытком *m*-хлорпероксибензойной кислоты (МСПВА) в хлористом метиле приводит к *N*-оксиду 8β,14β-эпокси-6β,7β-метил-6,7,8,14-тетрагидртебаина (**82**).



a — Pd(OAc)₂, P(*o*-Tol)₃, Et₃N, DMF; b — 1) BrCH₂COPh, Et₂O; 2) HC≡CCO₂Et, Et₃N, CH₂Cl₂. R¹ = H (**a**), Ac (**b**).

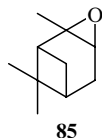
Схема 4



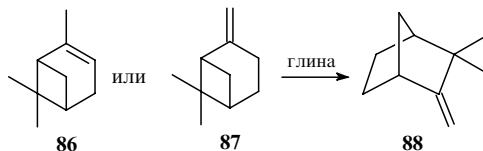
Реакция является кинетически контролируемой. При пониженной температуре с использованием 0.8 экв. окислителя из реакционной смеси удастся выделить *N*-оксид **83**. Раскрытием эпиксидного цикла в соединении **82** под действием азидата натрия в водном диоксане получено 8 α -азидопроизводное 6 β ,7 β -метилден-7,8-дигидрокодеин-14 β -ола (**84**).⁸⁵

4. Реакции монотерпеноидов в присутствии кристаллических алюмосиликатных катализаторов

Монотерпеноиды широко распространены в природе. Они продуцируются хвойными деревьями и содержатся в их живицах, скипидах и смолах, а также являются основными компонентами эфирных масел многих других растений. Большинство монотерпеноидов обладает высокой реакционной способностью и легко вступает в различные кислотно-катализируемые циклизации и перегруппировки. Это обстоятельство часто делает затруднительным проведение селективных превращений. Например, в результате реакций изомеризаций и полимеризации, протекающих при выдерживании эпоксида α -пинена (**85**) в кислых средах, может образовываться до 200 различных продуктов.⁸⁶



Оказалось, что данную проблему можно решить, осуществляя процесс в гетерогенных условиях — на кристаллических алюмосиликатах (цеолитах и глинах). В качестве первого успешного примера использования алюмосиликатов в химии монотерпенов можно привести промышленный метод изомеризации α - (**86**) и β -пиненов (**87**) в камфен (**88**) в присутствии глин, разработанный еще в первой половине XX в.⁸⁷



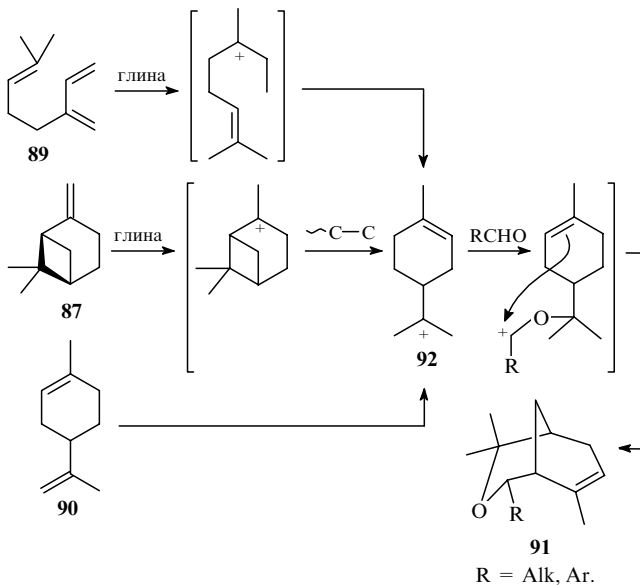
Однако систематические исследования поведения терпеноидов на кристаллических алюмосиликатах начались только в начале 1990-х гг.⁸⁸ Было обнаружено, что использование цеолитов и глин в качестве катализаторов кислотных превращений терпеноидов позволяет не только смягчить условия реакций, повысить их селективность, упростить

обработку реакционных смесей и решить проблему кислотных стоков, но и часто направляет превращения по необычным путям, которые не удастся реализовать в условиях традиционного гомогенного катализа.

В обзорах^{88–90} подробно рассмотрены внутримолекулярные превращения терпеноидов в присутствии алюмосиликатных катализаторов, поэтому ниже приводятся лишь примеры межмолекулярных реакций монотерпеноидов на цеолитах и глинах, впервые осуществленных в НИОХ СО РАН. Представлены самые необычные превращения, свидетельствующие о том, что не всегда возможен прямой перенос закономерностей гомогенного катализа на реакции лабильных полифункциональных соединений (в том числе монотерпеноидов) в присутствии кристаллических алюмосиликатных катализаторов.

а. Взаимодействие монотерпенов с карбонильными соединениями

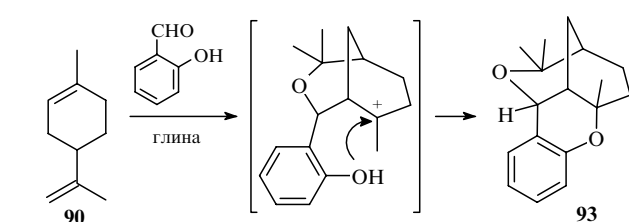
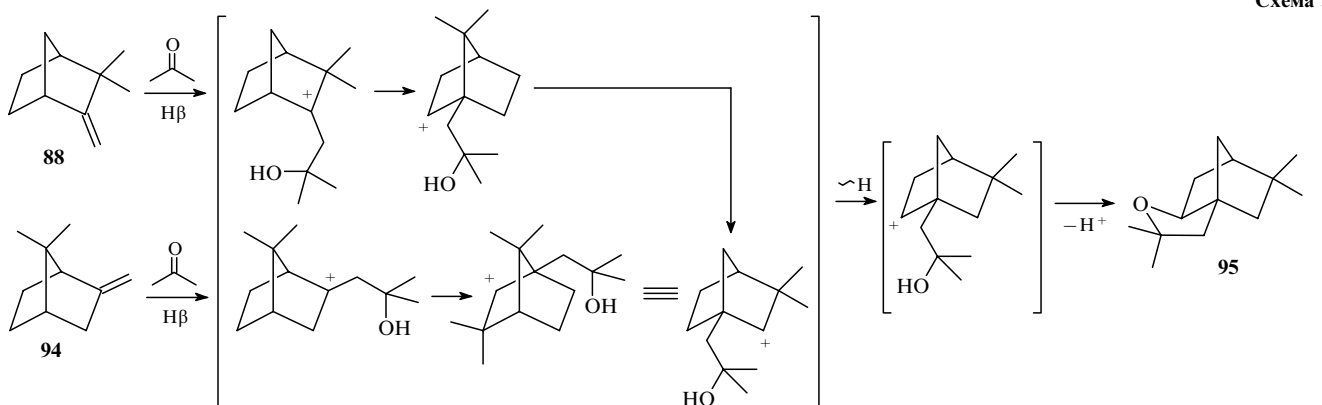
Изучение реакций ряда монотерпенов — мирцена (**89**), дипентена (($\pm$)-лимонена) (**90**) и β -пинена (**87**) — с алифатическими и ароматическими альдегидами в присутствии природной монтмориллонитовой глины асканит – бентонит позволило разработать простой и эффективный способ получения бициклических простых эфиров **91** с 3-оксацикло[3.3.1]нонановым скелетом.^{91,92} Интерес к таким бициклическим эфирам обусловлен, например, недавно обнаруженной у них селективностью связывания с α - и β -рецепторами эстрогенов.⁹³ Наибольший выход целевого продукта (до 56%) получен для β -пинена (**87**).



Возможный механизм превращений всех трех монотерпенов включает в себя образование одного и того же промежуточного *n*-ментанового карбокатиона **92**, далее взаимодействующего с молекулой альдегида. Следует отметить, что α -пинен (**86**), который при протонировании также образует третичный карбокатион, в данных условиях не реагирует с альдегидами. По-видимому, это связано с осо-бенностями адсорбции монотерпенов **86** и **87** на алюмосиликате.

При взаимодействии дипентена (**90**) с салициловым альдегидом на глине реакция не останавливается на стадии образования бициклического эфира.⁹⁴ Благоприятное пространственное расположение гидроксильной группы в промежуточном карбокатионе приводит к двойной гетероциклизации, в результате которой получается соединение **93** с новым трициклическим скелетом.

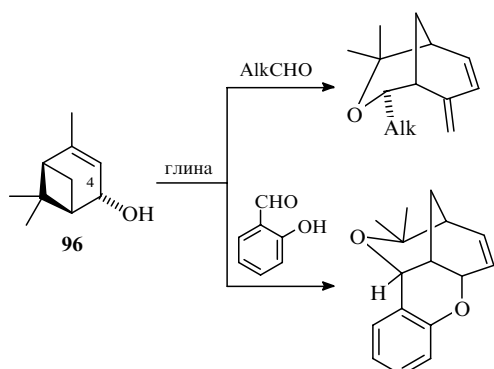
Схема 5



В реакциях (–)-камфена (**88**) и (+)- α -пинена (**94**) с ацетоном в присутствии β -цеолита (H β) преимущественно образуется один и тот же энантиомер трициклического соединения **95**.⁹⁵ Выход и оптическая активность продукта зависят от используемого растворителя. Наилучшие результаты наблюдались при проведении реакции в CH₂Cl₂ (схема 5).

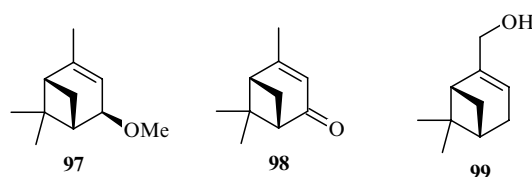
б. Взаимодействие монотерпеновых спиртов с альдегидами

Полициклические эфиры различной структуры образуются при взаимодействии альдегидов с природными монотерпеновыми спиртами или с гидроксиметилированными монотерпенами в присутствии алюмосиликатных катализаторов. Обнаружено, что *транс*-вербенон (**96**) реагирует с альдегидами на монтмориллонитовой глине с образованием соединений, близких по строению к продуктам взаимодействия β -пинена с альдегидами (см. раздел III.4.а).⁹⁶



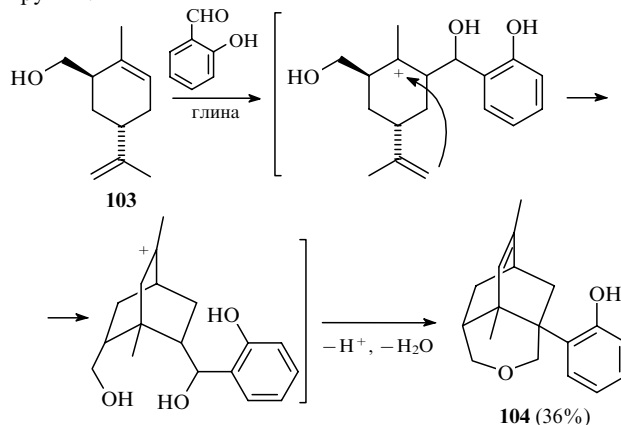
Аналогично протекают реакции с альдегидами *цис*-вербенола и метилового эфира *транс*-вербенола (**97**). Следовательно, стереохимия гидроксильной группы (в том числе алкилированной) не влияет на направление межмолекулярных реакций, а принципиальное значение имеет ее расположение в молекуле. Действительно, ни α -пинен (**86**), не имеющий кислородсодержащих заместителей, ни вербенон (**98**) (карбонильная группа в положении 4), ни миртенон (**99**)

(гидроксигруппа в положении 10) не вступают в реакции с альдегидами на глинс.^{96,97}



При взаимодействии 3-гидроксиметил-2-карена (**100**) или 6-гидроксиметилизолимонена (**101**) с салициловым альдегидом в присутствии глины получено тетрациклическое соединение **102** с фуро[4,3,2-*kl*]ксантовым скелетом.⁹⁸ Механизм его образования включает несколько карбокатионных перегруппировок (схема 6).

В то же время реакция 6-гидроксиметиллимонена (**103**) — изомера соединения **101** по положению двойной связи — с салициловым альдегидом на глинс приводит к продукту **104** с 5-оксатрицикло[5.3.1.0^{3,8}]ундециновым остовом.⁹⁸ Как видно, монотерпены **103** и **90**, содержащие одинаковый скелет *n*-мента-1,8-диена, реагируют с салициловым альдегидом по-разному, поскольку имеют различные функциональные группы.



В присутствии глины получены⁹⁹ продукты взаимодействия 3-гидроксиметил-2-карена (**100**) и с другими альдегидами (α -метилакролеином и масляным альдегидом). Оказалось, что направление таких реакций зависит от структуры альдегида. Так, при использовании α -метилакролеина преимущественно образуется индено[1,7-*bc*]фуран **105**. В случае PrⁿCHO основной путь реакции включает присоединение двух молекул альдегида, в результате которого получается 6,10-диоксатрицикло[5.4.0.0^{4,8}]ундекан **106** (схема 7). В отличие от спирта **100**, соединение **101** не удалось ввести в реакцию с другими альдегидами.

Таким образом, можно видеть, что под действием монтмориллонитовых глин близкие по строению конфор-

Схема 6

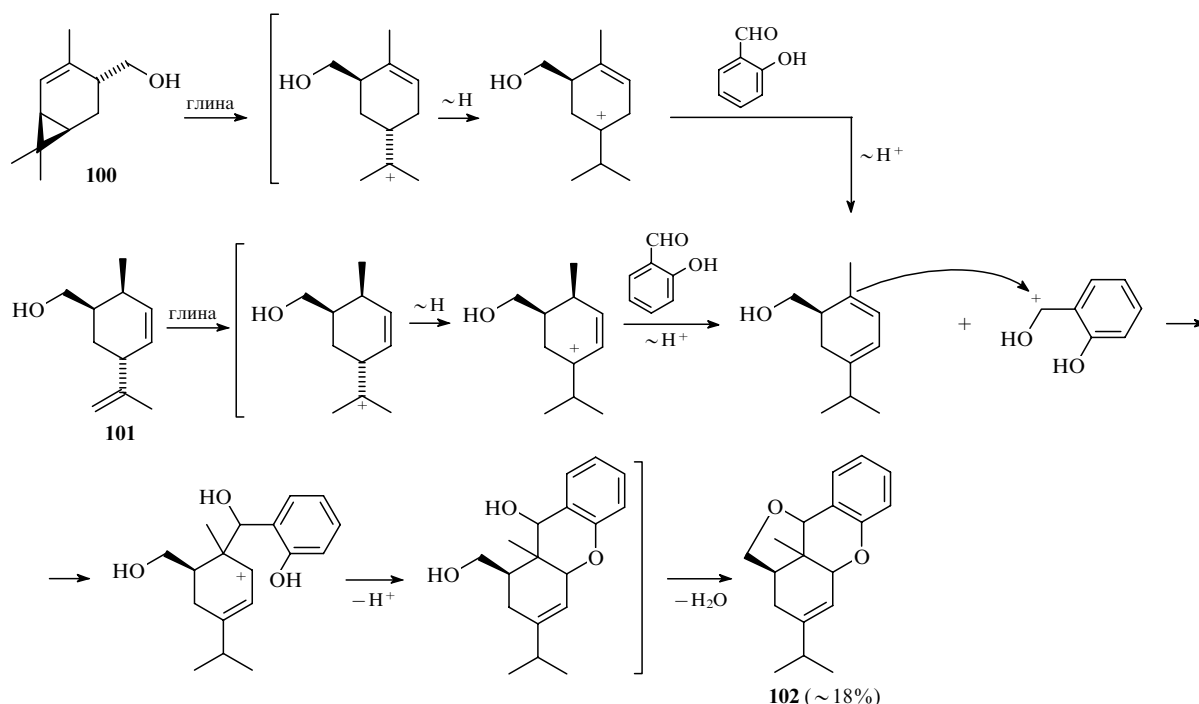
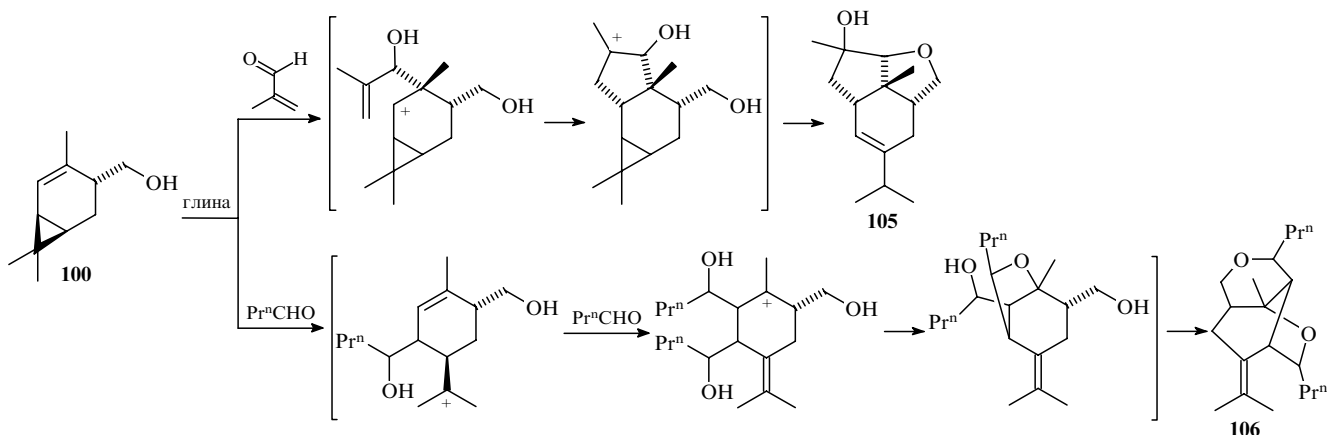


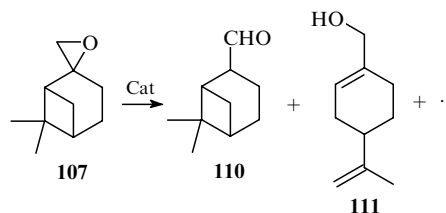
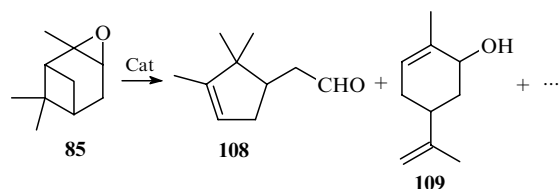
Схема 7



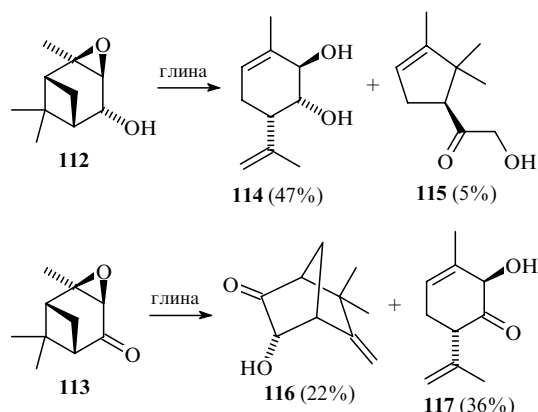
мационно-подвижные молекулы образуют различные продукты.

в. Превращения эпосидов монотерпеноидов

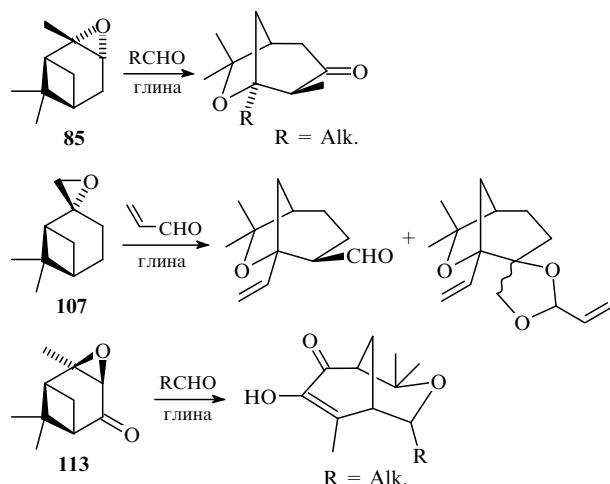
Детально исследовано поведение эпосидов α -пинена (**85**) и β -пинена (**107**) в присутствии кристаллических алюмосиликатов.^{88, 100} Это связано как с доступностью исходных веществ, так и с тем, что многие из образующихся в таких реакциях продуктов (например, камфоленовый альдегид (**108**), карвеол (**109**), миртеналь (**110**), перилловый спирт (**111**) и др.) являются коммерчески ценными веществами. Соотношение продуктов в значительной степени зависит от природы используемых катализаторов (типа цеолитов и глин) и варьируется в довольно широких пределах.



Недавно показано,^{97, 101} что превращения эпосидов вербенола (**112**) и вербенона (**113**) в присутствии монтмориллиновых глин приводят к продуктам различного строения, которые к тому же существенно отличаются от продуктов, полученных при использовании традиционных гомогенных катализаторов (аналогов камфоленового альдегида). Так, при изомеризации эпосида вербенола (**112**) преимущественно образуется *транс*-диол **114**, а аналог камфоленового альдегида **115** выделен в минорных количествах.⁹⁷ Изомеризация эпосида вербенона (**113**) на глине приводит к α -гидроксикетонам с камфановой (**116**) и *n*-ментановой (**117**) структурами, а продукты камфоленового типа не обнаружены.¹⁰¹

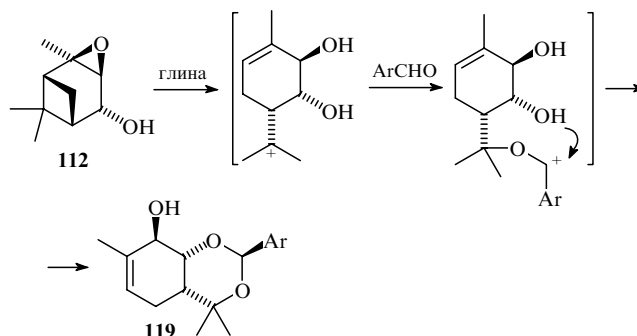


Некоторые эпоксы пинанового ряда вступают в межмолекулярные реакции с альдегидами в присутствии монтмориллонитовых глин. Продукты, образующиеся на глине при взаимодействии эпоксов α -пинена, β -пинена и вербенона (соединений **85**, **107** и **113** соответственно) с алифатическими альдегидами,^{96, 101} содержат 3-оксабицикло-[3.3.1]нонановый скелет (см. реакции β -пинена (**87**) с альдегидами), но имеют различные реакционноспособные функциональные группы.



К неожиданным результатам привела реакция эпоксида α -пинена (**85**) с салициловым альдегидом⁹⁶ — в качестве единственного продукта получен необычный тетрациклический эфир **118**. Для объяснения механизма образования соединения **118** была предложена схема, включающая более 10 стадий (схема 8).

В результате взаимодействия эпоксида **112** с ароматическими альдегидами в присутствии глины из реакционной смеси были выделены не только продукты изомеризации субстрата — соединения **114** и **115**, — но и гетероцикл **119**, соотношение которых зависит от строения альдегида.⁹⁷ Продукт **119** содержит бензо[1,3-*d*]диоксиновый скелет, в отличие от 3-оксабицикло[3.3.1]нонанового остова продуктов реакций других терпеноидов с альдегидами (см. раздел III.4.a). Этот факт объясняется различиями в механизмах реакций — на последней стадии образования соединения **119** происходит гетероциклизация, а не карбоциклизация, как в случае других терпеноидов.^{96, 97, 99, 101}



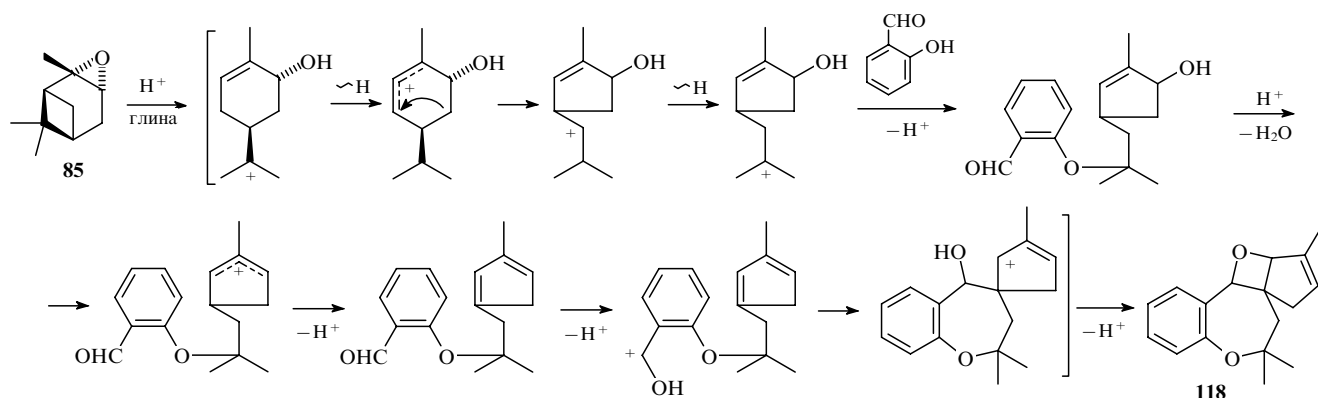
Таким образом, использование кристаллических алюмосиликатных катализаторов — глин и цеолитов — для проведения различных реакций монотерпеноидов существенно расширяет синтетический потенциал этих соединений и позволяет достаточно просто получать труднодоступные гетероциклические системы. Кроме того, в данных условиях превращения терпеноидов происходят с сохранением оптической чистоты.^{88, 97, 101}

Отметим, что большинство представленных реакций не осуществляется в присутствии традиционных гомогенных катализаторов. Следовательно, алюмосиликатный катализатор не только играет роль кислотного реагента, но и определяет взаимную ориентацию участников межмолекулярного процесса и место возникновения катионного центра. По этой причине даже относительно небольшие изменения в структуре терпеноида или реагента могут привести к резкому изменению направления реакции.

IV. Практическое применение природных веществ и их производных

Исследование свойств растительных метаболитов привело к ценным практическим результатам. Как исходные природные соединения, так и их модифицированные производные нашли применение в сельском хозяйстве и медицине.

Схема 8



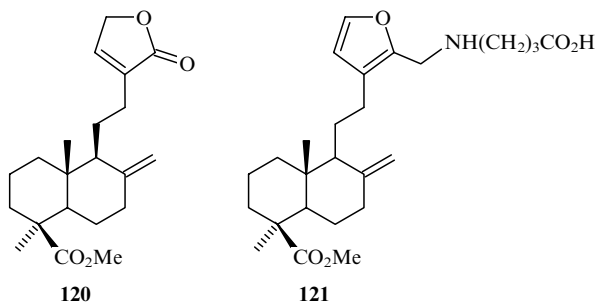
1. Тритерпеновые кислоты пихты — основа фунгицидных препаратов

Обнаружена способность тритерпеновых кислот пихтовой древесной зелени повышать устойчивость хлопчатника, зерновых и овощных культур. В условиях опытного цеха разработаны технологические схемы получения смеси тритерпеновых кислот,^{102–104} на основе которой создан препарат «Новосил». Этот препарат, прошедший государственные испытания и с 1995 г. зарегистрированный в качестве регулятора роста растений,^{105–107} оказывает положительное комплексное воздействие на растения: увеличивает урожайность на 10–30%, снижает бактериальную и грибковую заболеваемость растений в 2–4 раза, повышает морозостойкость и засухоустойчивость растений, ускоряет созревание плодов (см. работу¹⁰⁸, стр. 251, 283–285 и 314–317).

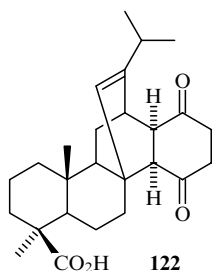
2. Фармакологические свойства

а. Дитерпеноиды

Из ламбертиановой кислоты (**5**) получены два модифицированных производных — пинусолид (**120**) и дитерпеновое производное γ -аминомасляной кислоты **121**, которые показали ярко выраженное физиологическое действие. Пинусолид — индуктор апоптоза — проявляет активность в отношении клеток детской лимфобластной и миелоидной лейкемии,¹⁰⁹ а соединение **121** обладает ноотропной активностью, обнаруженной по скорости угасания УРПИ (условного рефлекса пассивного избегания) и противотревожному эффекту.^{110, 111}



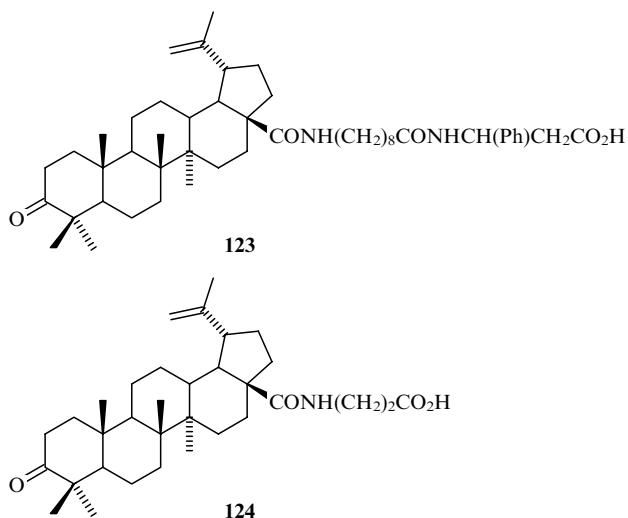
Разработан метод получения из левопимаровой кислоты противоязвенного препарата — дигидрохинопимаровой кислоты (**122**), — который не уступает по активности современным импортным средствам (например, вентеру).



б. Тритерпеноиды

Среди тритерпеновых соединений наиболее активными являются производные бетулоновой кислоты. Например, дипептид бетулоновой кислоты **123** — новый ингибитор интегразы ВИЧ¹¹² и индуктор апоптоза опухолевых клеток.¹¹³ В настоящее время этот препарат проходит доклинические испытания в качестве анти-ВИЧ-средства.^{114, 115}

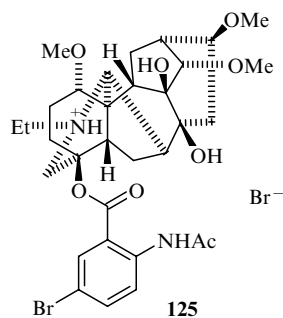
Аланиламид бетулоновой кислоты **124** обладает антиоксидантным действием и перспективен в качестве корректора токсических эффектов цитостатической химиотерапии.^{116–118}



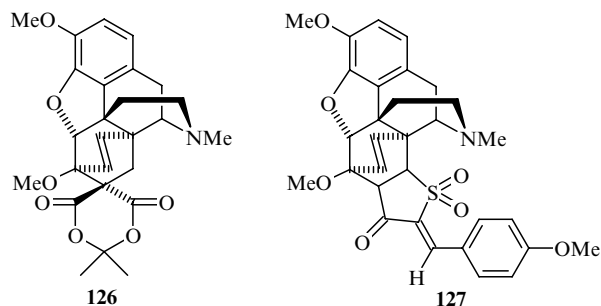
Глицирризиновая кислота (**10**) уже в течение многих лет является объектом пристального внимания исследователей. Одним из проявлений ее физиологического действия является комплексообразование с различными фармакологическими препаратами, что обеспечивает снижение терапевтически активной дозы действующего вещества.^{119–122}

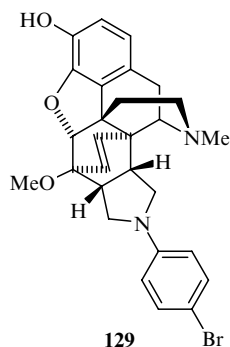
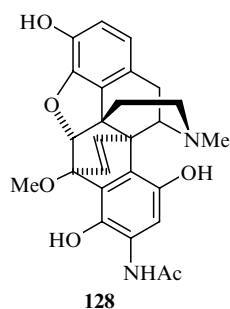
в. Алкалоиды

Проведенные модификации дитерпеновых алкалоидов позволили получить новые производные лаптаконитина (**23**), обладающие существенно более высокой антиаритмической активностью, чем известный препарат аллапинин.^{123, 124} Например, гидробромид 5'-бромлаптаконитина (**125**) проявляет выраженное антиаритмическое действие. При введении в дозе, на порядок ниже терапевтической дозы используемого в медицинской практике препарата аллапинина, соединение **125** предотвращает развитие хлоридкальциевой и адреналиновой аритмии, кроме того, оно в 4.8 раза менее токсично, чем аллапинин.¹²⁴



На основе тебаина (**47**) синтезированы высокоактивные анальгетики, которые не проявляют типичных для морфина побочных действий.^{63, 125–127} Среди аннелированных производных морфина можно выделить соединения **126–129**.





Производное **126** в липофильной транспортной форме блокирует болевые реакции, вызванные всеми видами раздражителей: значение ED_{50} на модели электроболевого раздражения составляет $0.02 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, на модели горячей пластинки — $0.07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, на модели уксусных корчей (УК) — $0.009 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Эти данные характеризуют его как агониста μ -рецепторов.¹²⁶ Соединение **127** в три раза усиливает блокирование болевой реакции на модели УК. Эффект снятия физической и висцеральной боли наблюдается и при введении соединения **128**. В дозе, соответствующей ED_{50} , оно незначительно изменяет ритм сердечных сокращений и не оказывает влияния на тонус бронхов у кошек.¹²⁷ Производное морфина **129** характеризуется длительным анальгетическим эффектом на моделях физической боли.⁶³

* * *

Как следует из приведенного выше материала, интенсивное развитие химии низкомолекулярных растительных метаболитов продолжается. Эти соединения важны не только как представители различных структурных типов и носители информации в хемотаксономических исследованиях, но и как синтоны для получения многих ценных продуктов и создания оригинальных препаратов медицинского, косметического и сельскохозяйственного назначения. В настоящее время доступные растительные терпеноиды и фенольные соединения используют в первую очередь для направленного синтеза сложных карбо- и гетероциклических структур. В последние годы увеличивается число работ, посвященных трансформациям алкалоидов, применение которых в медицине в нативном виде ограничено вследствие высокой токсичности или значительных побочных эффектов. Большое внимание уделяется превращениям описанных выше классов метаболитов в интересах медицинской химии (поиск новых соединений-лидеров и оптимизация их структур; фрагментно-ориентированный дизайн лигандов), о чем свидетельствуют недавно опубликованные обзоры^{2, 128–131}.

Литература

- В.А.Пентегова, Ж.В.Дубовенко, В.А.Ралдугин, Э.Н.Шмидт. *Терпеноиды хвойных растений*. Наука, Новосибирск, 1987
- M.S.Butler. *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 162 (2005)
- W.N.Setzer, M.C.Setzer. *Mini Rev. Med. Chem.*, **3**, 540 (2003)
- P.Dzubak, M.Hajdich, D.Vydra, A.Hustova, M.Kvasnica, D.Biedermann, L.Markova, M.Urban, J.Sarek. *Nat. Prod. Rep.*, **23**, 394 (2006)
- Т.Г.Толстикова, И.В.Сорокина, Г.А.Толстиков, А.Г.Толстиков, О.Б.Флехтер. *Биоорг. химия*, **32**, 42 (2006)
- Г.А.Толстиков, Л.А.Балтина, Э.Э.Шульц, А.Г.Покровский. *Биоорг. химия*, **23**, 691 (1997)
- D.Yu, S.L.Morris-Natschke, K.-H.Lee. *Med. Res. Rev.*, **27**, 108 (2007)
- M.Dakir, F.El Hanbali, F.Mellouki, M.Akssira, A.Benharref, J.F.Quilez del Moral, A.F.Barrero. *Nat. Prod. Res.*, **19**, 719 (2005)

- Р.Ф.Влад, М.Н.Колца. *Синтез и применение душистых веществ из лабдановых дитерпеноидов*. Штиинца, Кишинев, 1988
- I.Chinou. *Curr. Med. Chem.*, **12**, 1295 (2005)
- B.H.Han, H.O.Yang, Y.-H.Kang, D.-Y.Suh, H.J.Go, W.-J.Song, Y.C.Kim, M.K.Park. *J. Med. Chem.*, **41**, 2626 (1998)
- T.G.Tolstikova, S.V.Chernov, E.E.Shults, M.P.Dolgikh, L.N.Popova, G.A.Tolstikov. In *3rd International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. (Abstracts of Papers)*. Bukhara, Uzbekistan, 1998. P. 13
- K.H.Altmann, J.Gertsch. *Nat. Prod. Rep.*, **24**, 327 (2007)
- Г.А.Толстиков, О.Б.Флехтер, Э.Э.Шульц, Л.А.Балтина, А.Г.Толстиков. *Химия в интересах устойчив. развития*, **13**, 1 (2005)
- T.Takahashi. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **58**, 888 (1938)
- J.P.Kutney, N.D.Westcott, F.H.Allen, N.W.Isaacs, O.Kennard, W.D.S.Motherwell. *Tetrahedron Lett.*, **12**, 3463 (1971)
- J.Takayasu, R.Tanaka, S.Matsunaga, H.Ueyama, H.Tokuda, T.Hasegawa, A.Nishino, H.Nishino, A.Iwashima. *Cancer Lett.*, **53**, 141 (1990)
- В.А.Ралдугин, Ю.В.Гатилов, И.Ю.Багрянская, Н.И.Ярошенко. *Химия природ. соединений*, 584 (1986)
- В.А.Ралдугин, Ю.В.Гатилов, Т.В.Рыбалова, Я.В.Рашкес. *Химия природ. соединений*, 688 (1986)
- В.И.Рошин, В.А.Ралдугин, Р.А.Баранова, В.А.Пентегова. *Химия природ. соединений*, 648 (1986)
- С.А.Шевцов, В.А.Ралдугин. *Химия природ. соединений*, 364 (1988)
- В.А.Ралдугин, С.А.Шевцов, В.И.Рошин, В.А.Пентегова. *Химия природ. соединений*, 816 (1988)
- В.А.Ралдугин, М.М.Шакиров, Т.В.Лейбюк, С.А.Шевцов. *Химия природ. соединений*, 511 (1991)
- С.А.Шевцов, В.А.Ралдугин. *Химия природ. соединений*, 212 (1989)
- В.А.Ралдугин, С.А.Шевцов, М.М.Шакиров, В.И.Рошин, В.А.Пентегова. *Химия природ. соединений*, 207 (1989)
- В.В.Гришко, А.Г.Друганов, М.М.Шакиров, В.А.Ралдугин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 519 (1998)
- В.А.Ралдугин, С.А.Шевцов, Т.В.Лейбюк. *Химия природ. соединений*, 206 (1991)
- В.В.Гришко, И.Ю.Багрянская, Ю.В.Гатилов, М.М.Шакиров, В.А.Ралдугин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 748 (1996)
- И.Ю.Багрянская, Ю.В.Гатилов, В.В.Гришко, В.А.Ралдугин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1314 (1997)
- С.А.Осадчий, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2094 (1997)
- А.Г.Друганов, В.А.Ралдугин, М.М.Шакиров, С.А.Нехорошев, А.П.Коскин, Г.А.Толстиков. *Химия в интересах устойчив. развития*, **8**, 699 (2000)
- И.А.Бессонова, С.Ф.Арипова, Р.Шакиров. *Химия природ. соединений*, 3 (1993)
- С.А.Осадчий, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Химия природ. соединений (специальный выпуск)*, 18 (1999)
- С.А.Осадчий, Е.Ю.Яковлева, М.М.Шакиров, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 800 (1999)
- И.Ю.Багрянская, Ю.В.Гатилов, Ж.Ганбаатар, С.А.Осадчий, М.М.Шакиров, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2000 (2001)
- М.Д.Машковский. *Лекарственные средства*. Изд. 15. Новая Волна, Москва, 2006
- D.J.Hardick, I.S.Blagbrough, G.Cooper, B.V.L.Potter, T.Critchley, S.A.Wonnacott. *J. Med. Chem.*, **39**, 4860 (1996)
- J.M.Jacyno, J.S.Harwood, N.-H.Lin, J.E.Campbell, J.P.Sullivan, M.W.Holladay. *J. Nat. Prod.*, **59**, 707 (1996)
- Н.Туляганов, Ф.Н.Джахангиров, Ф.С.Садриддинов, В.Хамдамов. В сб. *Фармакология растительных веществ*. ФАН, Ташкент, 1976. С. 76
- А.И.Потопальский, Л.И.Петличная, С.В.Ивасивка. *Барбарис и его препараты в биологии и медицине*. Наукова думка, Киев, 1989
- М.Н.Запромётов. *Фенольные соединения. Распространение, метаболизм и функции в растениях*. Наука, Москва, 1993
- L.C.Chang, A.D.Kinghorn. In *Bioactive Compounds from Natural Sources: Isolation, Characterisation and Biological Properties*. (Ed. C.Tringali). Taylor and Francis, London, 2001. P. 161

43. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. (Eds Ø.M.Andersen, K.R.Markham). Taylor and Francis, London, 2006
44. В.А.Бабкин, Л.А.Остроухова, С.Г.Дьячкова, Ю.К.Святкин, Д.В.Бабкин, Н.А.Онучина. *Химия в интересах устойчив. развития*, **5**, 105 (1997)
45. J.Ganbaatar, Ya.Yamyansan, S.A.Osadchii, E.E.Shults, G.A.Tolstikov, M.M.Shakirov. *Ann. Sci. Rep.*, **32**, 20 (2006)
46. Э.Э.Шульц, Т.Н.Петрова, М.М.Шакиров, Е.И.Черняк, Л.М.Покровский, С.В.Нехорошев, Г.А.Толстиков. *Химия в интересах устойчив. развития*, **11**, 683 (2003)
47. G.Cozza, P.Bonvini, E.Zorzi, G.Poletto, M.A.Pagano, S.Sarno, A.Donella-Deana, G.Zagotto, A.Rosolen, L.A.Pinna, F.Meggio, S.Moro. *J. Med. Chem.*, **49**, 2363 (2006)
48. Э.Э.Шульц, Т.Н.Петрова, М.М.Шакиров, Е.И.Черняк, Г.А.Толстиков. *Химия природ. соединений*, 296 (2000)
49. Пат. 2294919 Россия; *Бюл. изобрет.*, (7), 123 (2007)
50. B.V.Aggarwal, A.Bhardwaj, R.S.Aggarwal, N.P.Seeram, S.Shishodia, Y.Takada. *J. Anticancer Res.*, **24**, 713 (2004)
51. W.Herz, R.S.Blackstone, M.G.Nair. *J. Org. Chem.*, **32**, 2992 (1967)
52. Г.А.Толстиков, Э.Э.Шульц, Т.Ш.Мухаметянова, И.П.Байкова, Л.В.Спирихин. *Журн. орг. химии*, **29**, 698 (1993)
53. С.В.Чернов, Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, Ю.В.Гатилов, И.Ю.Багрянская, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **36**, 1671 (2000)
54. Г.А.Толстиков, Э.Э.Шульц, Г.Ф.Вафина, Л.В.Спирихин. *Журн. орг. химии*, **28**, 192 (1992)
55. Г.А.Толстиков, Э.Э.Шульц, Т.Ш.Мухаметянова, В.С.Султанова, Л.В.Спирихин. *Журн. орг. химии*, **28**, 1310 (1992)
56. L.Maat. In *Drugs of Abuse: Chemistry, Pharmacology, Immunology and AIDS*. (NIDA Research Monographs. Vol. 96). (Eds P.T.K.Phan, K.Rice). U.S. National Institute on Drug Abuse, Washington, DC, 1990. P. 35
57. G.A.Tolstikov, E.E.Shults, L.V.Spirikhin. *Tetrahedron*, **42**, 591 (1986)
58. Г.А.Толстиков, Э.Э.Шульц, Т.Ш.Мухаметянова, Л.В.Спирихин. *Журн. орг. химии*, **27**, 273 (1991)
59. Э.Э.Шульц, Т.Ш.Маликова, И.А.Шафигалиев, Л.В.Спирихин, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **29**, 938 (1993)
60. G.A.Tolstikov, E.E.Shults, T.Sh.Malikova, L.V.Spirikhin. *Mendeleev Commun.*, **4**, 60 (1994)
61. E.E.Shults, G.A.Tolstikov, M.M.Shakirov, T.G.Tolstikova. In *Nitrogen Containing Heterocycles and Alkaloids. Vol. 1*. (Eds V.G.Kartsev, G.A.Tolstikov). Iridium Press, Moscow, 2001. P. 161
62. Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, Г.А.Толстиков, В.Н.Калинин, Г.Шмидхаммер. *Журн. орг. химии*, **41**, 1155 (2005)
63. Э.Э.Шульц, Т.Г.Толстикова, С.Е.Толстиков, В.Т.Дайбова, М.М.Шакиров, А.В.Болкунов, Г.А.Толстиков. *Хим.-фарм. журн.*, (2), 15 (2007)
64. Э.Э.Шульц, Т.Ш.Мухаметянова, Л.В.Спирихин, В.С.Султанова, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **29**, 1149 (1993)
65. С.В.Чернов, Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **38**, 703 (2002)
66. S.V.Chernov, E.E.Shults, M.M.Shakirov, I.Yu.Bagranskaja, Yu.V.Gatilov, G.A.Tolstikov. *Arkivoc*, (xiii), 172 (2003)
67. С.В.Чернов, Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, И.Ю.Багрянская, Ю.В.Гатилов, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **41**, 547 (2005)
68. С.В.Чернов, Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **42**, 852 (2006)
69. Ю.В.Харитонов, Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **39**, 67 (2003)
70. Ю.В.Харитонов, Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **41**, 1167 (2005)
71. Ю.В.Харитонов, Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **42**, 725 (2006)
72. С.А.Осадчий, Н.А.Панкрушина, М.М.Шакиров, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 552 (2000)
73. Н.А.Панкрушина, И.А.Никитина, Н.В.Анферова, С.А.Осадчий, М.М.Шакиров, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2354 (2003)
74. Н.В.Анферова, И.Ю.Багрянская, Ю.В.Гатилов, С.А.Осадчий, М.М.Шакиров, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2363 (2003)
75. Н.В.Малыхина, С.А.Осадчий, М.М.Шакиров, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Докл. АН*, **394**, 343 (2004)
76. С.А.Осадчий, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 868 (2001)
77. Ж.Ганбаатар, Д.Батсүрэн, С.А.Осадчий, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 493 (2002)
78. Ж.Ганбаатар, С.А.Осадчий, Э.Э.Шульц, Т.Г.Толстикова, М.П.Долгих, Г.А.Толстиков. *Хим.-фарм. журн.*, (9), 20 (2002)
79. Ж.Ганбаатар, С.А.Осадчий, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2127 (2002)
80. С.А.Осадчий, Э.Э.Шульц, Е.В.Полухина, М.М.Шакиров, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1038 (2006)
81. С.А.Осадчий, Э.Э.Шульц, С.Ф.Василевский, Е.В.Полухина, А.А.Степанов, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 344 (2007)
82. В.Т.Бауман, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. В кн. *Тезисы докладов IX Научной школы-конференции по органической химии*. Москва, 2006. С. 71
83. В.Т.Бауман, Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **43**, 529 (2007)
84. С.З.Султанов, В.А.Докичев, Э.Э.Шульц, У.М.Джемилев, Г.А.Толстиков, О.М.Нефедов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 550 (1994)
85. Э.Э.Шульц, М.М.Шакиров, И.Ю.Багрянская, Ю.В.Гатилов, Г.А.Толстиков, В.Н.Калинин, Г.Шмидхаммер. *Журн. орг. химии*, **39**, 1154 (2003)
86. W.F.Hölderich, U.Barsnick. In *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*. (Eds R.A.Sheldon, H.van Bekkum). Wiley-VCH, Weinheim, 2001. P. 223
87. Г.А.Рудаков. *Камфора*. Гослесбумиздат, Москва, 1961
88. Н.Ф.Салахутдинов, В.А.Бархаш. *Успехи химии*, **66**, 376 (1997)
89. J.L.F.Monteiro, C.O.Veloso. *Top. Catal.*, **27**, 169 (2004)
90. K.A.D.Swift. *Top. Catal.*, **27**, 143 (2004)
91. К.П.Волчо, Л.Е.Татарова, Д.В.Корчагина, Н.Ф.Салахутдинов, И.С.Аульченко, К.Г.Ионе, В.А.Бархаш. *Журн. орг. химии*, **30**, 641 (1994)
92. И.В.Ильина, Д.В.Корчагина, Н.Ф.Салахутдинов, В.А.Бархаш. *Журн. орг. химии*, **35**, 491 (1999)
93. L.G.Hamann, J.H.Meyer, D.A.Ruppar, K.V.Marschke, F.G.Lopez, E.A.Allegretto, D.S.Karanewsky. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1463 (2005)
94. K.P.Volcho, D.V.Korchagina, N.F.Salakhutdinov, V.A.Barkhash. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6181 (1996)
95. В.В.Фоменко, К.П.Волчо, Д.В.Корчагина, Н.Ф.Салахутдинов, В.А.Бархаш. *Журн. орг. химии*, **38**, 392 (2002)
96. И.В.Ильина, Д.В.Корчагина, Н.Ф.Салахутдинов, В.А.Бархаш. *Журн. орг. химии*, **36**, 1483 (2000)
97. I.V.Irina, K.P.Volcho, D.V.Korchagina, V.A.Barkhash, N.F.Salakhutdinov. *Helv. Chim. Acta*, **90**, 353 (2007)
98. К.П.Волчо, Д.В.Корчагина, Ю.В.Гатилов, Н.Ф.Салахутдинов, В.А.Бархаш. *Журн. орг. химии*, **33**, 666 (1997)
99. N.F.Salakhutdinov, K.P.Volcho, I.V.Irina, D.V.Korchagina, L.E.Tatarova, V.A.Barkhash. *Tetrahedron*, **54**, 15619 (1998)
100. R.J.Kunkeler, J.C.van der Waal, J.Bremmer, B.J.Zuurdeeg, R.S.Downing, H.van Bekkum. *Catal. Lett.*, **53**, 135 (1998)
101. I.V.Irina, K.P.Volcho, D.V.Korchagina, V.A.Barkhash, N.F.Salakhutdinov. *Helv. Chim. Acta*, **89**, 507 (2006)
102. Пат. 2025976 Россия; *Chem. Abstr.*, **123**, 332736 (1995)
103. Пат. 2108803 Россия; *Бюл. изобрет.*, (11), 171 (1998)
104. Пат. 2108107 Россия; *Бюл. изобрет.*, (10), 153 (1998)
105. Пат. 2083110 Россия; *Chem. Abstr.*, **128**, 1208 (1998)
106. Пат. 2147400 Россия; *Chem. Abstr.*, **135**, 222845 (2001)
107. *Защита и карантин растений*, (5), 26 (1995)
108. *Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. (Приложение к журналу «Защита и карантин растений»)*. Колос, Москва, 2001
109. E.E.Shults, J.Velder, H.-G.Schmalz, S.V.Chernov, T.V.Rubalova, Yu.V.Gatilov, G.Henze, G.A.Tolstikov, A.Prokop. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 4228 (2006)
110. Т.Г.Толстикова, И.В.Сорокина, М.П.Долгих, Ю.В.Харитонов, С.В.Чернов, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Хим.-фарм. журн.*, (10), 13 (2004)

111. Т.Г.Толстикова, М.П.Долгих, Г.А.Толстиков. *Докл. АН*, **374**, 268 (2000)
112. Е.А.Семенова, О.А.Плясунова, Н.И.Петренко, Н.В.Узенкова, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков, А.Г.Покровский. *Докл. АН*, **391**, 556 (2003)
113. А.Г.Покровский, А.Б.Шинтяпина, Н.В.Пронкина, В.С.Кожевников, О.А.Плясунова, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Докл. АН*, **407**, 698 (2006)
114. А.Г.Покровский, О.А.Плясунова, Т.Н.Ильичева, О.А.Борисова, Н.В.Федюк, Н.И.Петренко, В.З.Петухова, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Химия в интересах устойчив. развития*, **9**, 485 (2001)
115. Пат. 2211843 Россия; *Бюл. изобрет.*, (25), 152 (2003)
116. И.В.Сорокина, Т.Г.Толстикова, Н.А.Жукова, Н.И.Петренко, Э.Э.Шульц, Н.В.Узенкова, О.Р.Грек, С.В.Позднякова, Г.А.Толстиков. *Докл. АН*, **399**, 274 (2004)
117. Н.А.Жукова, Д.Е.Семенов, И.В.Сорокина, Т.Г.Толстикова, С.В.Позднякова, О.Р.Грек. *Бюл. эксперим. биол. мед.*, **140**, 348 (2005)
118. И.В.Сорокина, Н.А.Жукова, Т.Г.Толстикова, С.В.Позднякова, О.Р.Грек, Н.А.Попова, Е.М.Андреева, В.А.Каледин, В.П.Николин. *Вопр. биол. мед. фарм. химии*, (1), 29 (2006)
119. Т.Г.Толстикова, И.В.Сорокина, И.Л.Коваленко, А.Г.Толстиков. *Докл. АН*, **394**, 707 (2004)
120. Г.Т.Шишкина, Н.Н.Дыгало, А.М.Юдина, Т.С.Калинина, Т.Г.Толстикова, И.В.Сорокина, И.Л.Коваленко, Л.В.Аникина. *Журн. высш. нервн. деят.*, **55**, 207 (2005)
121. Т.Г.Толстикова, А.О.Брызгалов, И.В.Сорокина, Е.А.Морозова, С.Е.Толстиков, А.В.Альфонсов, А.Г.Толстиков. *Докл. АН*, **403**, 274 (2005)
122. Т.Г.Толстикова, И.В.Сорокина, А.О.Брызгалов, М.П.Долгих, Г.И.Лифшиц, М.В.Хвостов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, (1), 55 (2006)
123. Пат. 2180583 Россия; *Бюл. изобрет.*, (8), 148 (2002)
124. Пат. 2295524 Россия; *Бюл. изобрет.*, (8), 68 (2007)
125. Г.А.Толстиков, Т.Г.Толстикова, Э.Э.Шульц, Т.Ш.Мухаметянова, В.Г.Попов, В.А. Давыдова, Д.Н.Лазарева, Ф.С.Зарудий. *Хим.-фарм. журн.*, (11–12), 39 (1992)
126. T.G.Tolstikova, V.A.Davydova, D.N.Lasareva, F.S.Zarudiy, E.E.Shults, G.A.Tolstikov. *Eur. J. Pharmacol.*, **183**, 2336 (1990)
127. Т.Г.Толстикова, Э.Э.Шульц, М.П.Долгих, Г.А.Толстиков. *Докл. АН*, **394**, 280 (2004)
128. A.D.Buss, B.Cox, R.D.Waigh. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. Vol. 35*. (Ed. D.J.Abraham). Wiley and Sons, New York, 2003. P. 847
129. P.A.Krasutsky. *Nat. Prod. Rep.*, **23**, 919 (2006)
130. B.R.Copp, A.N.Pearce. *Nat. Prod. Rep.*, **24**, 278 (2007)
131. D.J.Newman, G.M.Cragg. *J. Nat. Prod.*, **70**, 461 (2007)

PLANT METABOLITES OF THE SIBERIAN FLORA. CHEMICAL TRANSFORMATIONS AND THE SCOPE OF PRACTICAL APPLICATION

E.E.Shults, V.A.Raldugin, K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov, G.A.Tolstikov

N.N.Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

9, Prosp. Acad. Lavrentieva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax (383)330–9752

The results of studies of some terpenoids, alkaloids and phenolic derivatives isolated from Siberian plants are generalised. The structures of compounds are presented and the chemical transformations of available terpenoids and alkaloids are considered. Examples of practical application of natural and modified substances are given.

Bibliography — 131 references.

Received 10th April 2007